

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 158

Contribution à l'étude toxicologique du Thallium

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 29 Novembre 1930

PAR

Joseph VUAILLE

Pharmacien de 1^{re} classe

Licencié es Sciences

Né le 24 Novembre 1905 à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1930

Contribution à l'étude toxicologique du Thallium



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 158

Contribution à l'étude toxicologique du Thallium

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 29 Novembre 1930

PAR

Joseph VUAILLE

Pharmacien de 1^{re} classe

Licencié es Sciences

Né le 24 Novembre 1905 à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE
Assesseur M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
	TIXIER
	BERARD
	VORON
Clinique obstétricale et Accouchements	ROLLET
Clinique ophtalmologique	NICOLAS
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEPINE (J.)
Clinique neurologique et psychiatrique	MOURIQUAND
Clinique des maladies des enfants	VILLARD
Clinique des maladies des femmes	COLLET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GAYET
Clinique des maladies des voies urinaires	NOVE-JOSSERAND
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	CLUZET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	FLORENCE
Chimie biologique et médicale	MOREL
Chimie organique et Toxicologie	BRETIN
Matière médicale et Botanique	GUIART.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	LATARJET
Anatomie	POLICARD
Histologie	DOYON
Physiologie	FROMENT
Pathologie Interne	CADE
Pathologie et Thérapeutiques générales	FAVRE
Anatomie pathologique	PATEL
Chirurgie opératoire	ARLOING (F.)
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	Etienne MARTIN
Médecine légale	COURMONT (P)
Hygiène	SAVY
Thérapeutique	LEULIER
Pharmacie et Pharmacologie	PIERY
Hydrologie thérapeutique et climatologie	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe MM. VALLAS
Propédeutique de gynécologie CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOURT	GATE	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE.
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. BARRAL, *président* ; FLORENCE, *assesseur* ;

CHAMBON et ROCHE, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARRAL

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR FLORENCE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHAMBON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROCHE

Avant-Propos

C'est nous acquitter d'un devoir agréable que de remercier vivement les Maîtres de cette Faculté, qui nous ont formé au cours de nos études.

Que notre Président de Thèse, M. le Professeur Barral, trouve ici l'assurance de notre sincère reconnaissance, pour l'accueil bienveillant que nous avons reçu dans son laboratoire et pour les conseils si précieux qu'il n'a cessé de nous prodiguer. Au moment où notre Maître se retire, à regret, de la vie active de cette Faculté, pour continuer inlassablement l'œuvre admirable de ses recherches, qu'il veuille bien permettre à l'un de ses élèves, particulièrement heureux d'avoir pu travailler à ses côtés, de l'assurer de son profond attachement.

Nos remerciements vont ensuite à M. le Professeur Florence, et à MM. les Professeurs Agrégés Chambon et Roche, qui nous font le grand honneur de juger notre travail.

Nous sommes également très reconnaissant, à l'égard de M. le Professeur Cade, de l'amabilité avec laquelle il nous a ouvert son laboratoire, nous per-

mettant ainsi une étude expérimentale approfondie. Nous l'assurons, ainsi que M. le Docteur Philippe Barral, son collaborateur dévoué, de notre vive gratitude.

A tous ceux enfin qui nous ont aidé de leurs conseils et de leurs encouragements, nous adressons un sincère merci.

Contribution à l'étude toxicologique du Thallium

Introduction

L'étude toxicologique du thallium, que nous entreprenons dans ce travail, semble avoir intéressé de longue date de nombreux chercheurs. Depuis la découverte de ce corps par W. Crookes en 1861 et sa classification parmi les métaux par Lamy en 1863, nous avons retrouvé de nombreuses notes, sinon de nombreux travaux sur la toxicité du thallium.

Le thallium est en effet toxique, comme l'ont montré les recherches de Lamy lui-même en 1863, puis de Paulet et Grandeau, plus tard de Hénocque et Hayem, de Rabuteau, en France; de Marmé et de Luck, en Allemagne; de Stadion, en Russie; de J. Blacke, aux Etats-Unis; et de Curci, en Italie. Ces auteurs indiquaient déjà quelques symptômes de cette toxicité, en relatant quelques accidents d'ordre surtout douloureux, paralytique, digestif et cardiaque.

Pozzi et Courtade, en 1884, essayèrent d'introduire le thallium dans la thérapeutique. S'autorisant de quelques analogies entre le thallium et le mercure, ils voulurent l'expérimenter dans le traitement de la syphilis. Les résultats furent peu encourageants : le thallium se révélait toxique.

L. Vassaux, dans sa thèse de Paris de 1898 sur « l'acétate de thallium en thérapeutique », résume ainsi les signes d'intoxication : « douleurs vives des membres inférieurs, coliques abdominales, vomissements, anorexie, diarrhée ».

C'est alors qu'en 1897, Sabouraud, qui s'occupait tout particulièrement du traitement des teignes, eut l'occasion de soigner une jeune femme, fort intriguée et fort inquiète de voir ses cheveux tomber à grosses poignées, si bien qu'en quelques jours elle devenait complètement chauve. D'après les antécédents, rien n'expliquait semblable alopecie ; Sabouraud se trouvait donc fort soucieux d'expliquer ce phénomène, lorsqu'à force de questionner sa malade il apprit que, quinze jours auparavant, se trouvant à Dinard, cette jeune personne ayant eu une crise d'entérite, il lui avait été délivré dans une officine des pilules dont la composition lui était inconnue. Une enquête s'ensuivit : les pilules renfermaient 0 gr. 32 d'acétate de thallium ! Sabouraud porta dès lors un bon pronostic : la malade, en effet, n'éprouva aucun autre signe grave d'intoxication et ses cheveux voulurent bien repousser en deux mois !

Cette action élective du thallium, à l'égard du système pileux, trouva sa confirmation, la même année, dans les remarques de Combenale qui, administrant 0 gr. 10 d'acétate de thallium, pendant plusieurs jours, à plusieurs phtisiques, dans un but antisudoral, put constater l'alopecie produite par cette faible dose. Huchard et Vassaux en 1898, Giovannini en 1899, eurent l'occasion d'observer les mêmes faits.

Le thallium se révélait donc épilatoire : cette action absolument unique ne pouvait manquer d'être mise en pratique. Nous verrons, au cours de ce travail, que Sabouraud ne put utiliser cette action épilatoire, car celle-ci ne lui apparaissait pas distincte de l'action toxique, que d'autres avant lui, et lui-même, avaient pu remarquer. De fait, le thallium, en 1899, semblait condamné à jamais et les essais furent abandonnés.

De nombreuses années passèrent, pendant lesquelles l'action épilatoire du thallium fut étudiée par l'école allemande, Buschke en particulier : il était temps, en effet, d'arrêter l'expérimentation sur l'homme et de soumettre l'animal aux essais d'un métal qui se révélait si toxique et si curieux dans ses applications.

C'est alors qu'en 1917, le service radiothérapique de la ville de Mexico ne pouvant être assuré d'une façon régulière, Cicero, se souvenant des essais précédents et bravant un jugement que l'on pouvait croire définitif, reprit le traitement des teignes par l'acétate de thallium, administré par voie buccale. Les résultats connurent le plus grand succès : l'épilation semblait obtenue sans toxicité apparente et les accidents signalés quelque vingt ans auparavant pouvaient paraître de la légende, lorsque peu à peu, certains imitateurs de cette originale technique signalèrent quelques accidents : le thallium se montrait parfois toxique dans son action épilatoire.

La voie externe fut également essayée, dans un but épilatoire local : il était, en effet, permis de penser que le thallium, appliqué en pommade, serait susceptible d'amener la chute de certains poils, sans causer

les accidents attribués à son ingestion. Les résultats furent vite concluants : l'action topique locale du thallium s'accompagnait presque toujours d'alopécie et de troubles graves. Nous n'en voulons pour preuve que les nombreux accidents signalés récemment. Dans le *Bulletin de la Soc. dermat. et syphligr.*, séance du 10 janvier 1929, le cas est cité d'une intoxication se déclarant quatre mois après l'application d'une crème renfermant 0 gr. 75 pour 30 d'acétate de thallium. Le résultat fut : une polynévrite périphérique, avec paralysie des péroniers latéraux. Un traitement fut même essayé : on fit à la malade des injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude, qui semblèrent amener une amélioration. Hudelot signale également le cas d'une de ses clientes, chez qui l'application d'une pommade à 2 grammes pour 90 de thallium amena une intoxication gastro-intestinale grave avec chute complète des cheveux. Enfin, nous ne pouvons pas passer sous silence le cas le plus curieux, raconté par L. Ramond dans la *Presse Médicale*. Il s'agit d'une Cubaine de 20 ans, qui s'étant appliqué pendant trois mois sur le menton une préparation renfermant 0 gr. 75 pour 30 de thallium, fut prise de vomissements violents et de douleurs atroces dans le ventre. Bientôt ses membres inférieurs furent condamnés à l'inertie complète et, comble de malheur, un mois après tous ses cheveux tombèrent.

De tels exemples ne peuvent laisser de doute : le thallium est susceptible de déterminer, par voie interne ou par voie externe, deux actions très nettes :

une action toxique, d'une part ;

une action épilatoire, d'autre part.

Ces deux actions sont-elles indépendantes l'une de l'autre et dans ce cas, quelles sont les limites de leurs domaines respectifs ?

Ou ces deux actions se compénètrent-elles, à tel point que l'une ne puisse exister sans l'autre ?

Un problème, d'apparence si simple, est en réalité fort délicat. Durant les longs travaux que nous avons entrepris et que nous exposons simplement dans ces pages, nous ne dissimulerons pas les déboires que nous avons eus. Aucun travail suivi n'a pu nous servir de guide ou de comparaison. Depuis 1900 à nos jours, on ne trouve guère qu'en Allemagne des chercheurs s'intéressant au problème du thallium. Il semble qu'après les essais inconstants, infructueux et parfois hélas, mortels du début, on ait renoncé tout simplement au thallium. Il a fallu l'audace de Cicero et les résultats intéressants qu'il a pu obtenir, pour remettre le thallium à l'ordre du jour.

Nous ne prétendons pas résoudre le problème sans appel : d'autres que nous sont plus qualifiés pour ce faire. Nous avons simplement entrepris l'expérimentation animale de l'acétate de thallium ; puis, commentant les résultats obtenus et nous appuyant des conclusions de Buschke, nous nous sommes permis de discuter le problème, tel que nous l'avons posé : la toxicité du thallium ne peut pas en effet être envisagée sans son action épilatoire.

Tel est l'objet de ce travail, au cours duquel nous sommes tout naturellement porté à étudier le thallium en tant que corps chimique. Et là aussi nous verrons le thallium se comporter parfois comme un

corps étrange, en particulier lorsqu'on veut le saisir dans un dosage précis. L'infidélité de son action physiologique peut-elle s'expliquer, en partie du moins, par l'infidélité de ses affinités chimiques ; ou bien faut-il admettre, comme d'autres l'ont fait, en présence des résultats si contradictoires, obtenus, semblait-il, dans des conditions identiques, que le thallium n'est toxique que par les impuretés de ses préparations (p). Autant de questions soulevées qui nous permettent de diviser ce travail en **deux parties** :

1° Une *partie chimique*, où nous envisageons le thallium et l'acétate de thallium, ses réactions et les méthodes de dosage que nous avons employées.

2° Une *partie toxicologique* proprement dite, où partant d'un produit dont aucun détail intime ne nous échappe, nous nous efforçons d'établir :

a) Quelles sont les *doses toxiques* pour diverses espèces animales.

b) Quelle est l'*action sur l'organisme*.

c) Où se fait la *localisation* et comment s'opère l'*élimination*.

PREMIÈRE PARTIE

Etude chimique du thallium et de l'acétate de protoxyde de thallium

Le thallium

ORIGINE. — Le thallium, $Tl=204$, a été découvert grâce au spectroscope. En mars 1861, un chimiste anglais, W. Crookes, signalait qu'un dépôt sélénifère et tellurifère, provenant des fabriques d'acide sulfurique de Harz, présentait au spectroscope une raie verte ; il existait donc un nouvel élément simple qu'il crut voisin du sélénium. Un peu plus tard, il retrouva cette belle raie verte dans le soufre natif de Lipari. Il donna alors à ce corps nouveau le nom de thallium (de *θαλλος* : rameau vert).

L'année suivante, en 1862, Lamy parvint à isoler le nouvel élément dans les boues des chambres de plomb servant à la fabrication de l'acide sulfurique.

Il s'aperçut qu'il avait affaire à un métal et le 16 mai 1862 il montrait à la Société des Sciences et d'Agriculture de Lille un lingot de thallium pesant 1 gr. 50.

Le thallium existe donc à l'état de traces dans un grand nombre de substances minérales, en particulier dans les pyrites de fer et de cuivre, certains soufres bruts (soufre brut de Lipari), dans quelques minerais de mercure, d'antimoine et de zinc, dans la carnallite, dans la sylvine, dans certains micas.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Les propriétés physiques du thallium le rapprochent du plomb. Il est, comme ce dernier, un métal lourd, de densité : 11,85, fondant à 302°, donnant par refroidissement un métal cristallisé présentant le phénomène du cri de l'étain.

Le spectre du thallium est intéressant à connaître, puisque il a servi à la découverte de ce corps. Ce spectre présente une magnifique raie verte correspondant à $\lambda : 0 \mu 535$.

La flamme est colorée en vert intense, mais cette coloration est parfois très fugace.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Le thallium s'atère à l'air, en donnant un hydrate $Tl OH$; aussi le conserve-t-on au sein de l'eau bouillie.

Il se combine facilement par voie directe avec la plupart des métalloïdes, avec une affinité toute particulière pour le chlore.

Les acides étendus sont décomposés par le thallium, surtout l'acide sulfurique et l'acide azotique. L'acide chlorhydrique le dissout mal, à cause de l'insolubilité du sel ainsi formé.

Le thallium précipite de leurs solutions salines : l'or, l'argent, le mercure, le cuivre et le plomb.

PLACE DU THALLIUM DANS LA CLASSIFICATION DES MÉTAUX. — Par ses propriétés physiques, le thallium se rapproche du plomb. Chimiquement, il possède une allure tout originale : s'il est voisin du plomb par l'insolubilité des sels haloïdes et du sulfure, il se rapproche des métaux alcalins par la solubilité de l'oxyde, du sulfate, du carbonate.

De plus, sa chaleur spécifique égale à 6,8 pour 1 équivalent de métal, le rapproche encore davantage des métaux alcalins.

Le thallium occupe donc parmi les métaux une place assez indépendante.

Le sels de thallium

Le thallium donne deux séries de sels :

1° LES SELS THALLEUX, analogues aux sels des métaux alcalins, sels stables, dans lesquels le métal est monovalent; ils correspondent au protoxyde TlO , base puissante, soluble dans l'eau, agissant sur les acides à la manière des bases alcalines.

2° LES SELS THALLIQUES, dans lesquels le métal est trivalent ; sels beaucoup moins stables que les précédents : l'eau les décompose en effet avec mise en liberté de peroxyde de thallium, Tl_2O_3 , base faible, insoluble dans l'eau, revenant facilement à l'état TlO .

Par ses composés thalleux, le thallium se rapproche

donc là aussi des métaux alcalins, tandis que par ses composés thalliques, il s'en éloigne nettement. Toutefois les sels de Tl, par la formation de sulfates doubles de la série magnésienne et d'aluns, où le thallium peut remplacer le potassium, doivent être rapprochés des sels alcalins.

L'acétate de thallium

L'acétate de protoxyde de thallium, $\text{CH}^3 \text{COO Tl}$, que nous avons employé dans nos expériences, se range naturellement parmi les composés thalleux stables.

Par évaporation de ses solutions aqueuses, on obtient une magnifique cristallisation, affectant l'allure générale de la feuille de fougère.

C'est un sel cristallisé, incolore ou très légèrement rosâtre, très soluble dans l'eau à 15° , et de plus entièrement soluble ; il ne subit aucune décomposition de la part de l'eau. La solution a une réaction légèrement acide s'expliquant par la composition théorique suivante :

Acétate de thallium.....	97,60 %
Acide acétique libre.....	0,57 %

L'acétate de thallium cristallise donc en présence d'un léger excès d'acide acétique libre.

Dans toutes nos expériences, nous avons employé une solution rigoureusement neutre, contrôlée par son PH, et conservée, pour plus de sûreté, dans des flacons colorés, bouchés à l'émeri.

RÉACTIONS CHIMIQUES DE L'ACÉTATE DE THALLIUM.

— L'acétate de thallium en dissolution dans l'eau donne les réactions suivantes :

Par la potasse, la soude, l'ammoniaque et leurs carbonates, aucun précipité en solution étendue.

Par l'hydrogène sulfuré : rien dans une solution fortement acidulée.

Précipité de sulfure noir dans une solution neutre ou faiblement acide d'acétate de thallium. Ce précipité est soluble dans l'acide azotique, insoluble dans la solution d'acide sulfhydrique, dans l'ammoniaque et les sulfures alcalins.

Par les monosulfures alcalins : précipité de sulfure noir, insoluble dans un excès de réactif.

Par le chlore : précipité blanc de chlorure thalleux, se colorant en brun (chlorure thallique), puis se dissolvant (séparation d'avec l'argent).

Par l'acide chlorhydrique et les chlorures alcalins : précipité blanc, caillebotté de Cl Tl devenant violet à la lumière solaire, très soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'ammoniaque.

Par l'acide bromhydrique et les bromures alcalins : précipité blanc semblable au chlorure.

Par l'acide iodhydrique et les iodures alcalins : précipité jaune orangé, devenant peu à peu jaune citron, insoluble dans un excès de réactif, insoluble dans l'eau (1 p. 17.000), soluble dans l'hyposulfite (différence d'avec le plomb).

Ce précipité d'iodure thalleux servant au dosage du thallium, nous avons essayé la limite de sensibilité de cette réaction. Nous avons constaté que le

précipité est encore sensible dans une solution renfermant 0 gr. 10 de thallium par litre.

Par le *chlorure de platine* : précipité jaune pâle de chlorure double de thallium et de platine.

Par le *ferrocyanure et le ferricyanure de potassium* : aucun précipité.

Par le *chromate neutre de potassium* : précipité jaune, presque insoluble dans l'eau.

Par le *bichromate de potassium* : précipité rouge, peu soluble dans l'eau.

Par le *permanganate de potassium* : décoloration, par suroxydation du thallium et transformation du sel thalleux en sel thallique, précipité brun de peroxydes de manganèse et de thallium.

Cette réaction sert au dosage volumétrique du thallium.

Par l'*oxalate d'ammoniaque* : précipité blanc cristallin, soluble dans l'eau.

Dosage du thallium

Nous allons passer rapidement en revue les différents procédés de dosage du thallium.

Nous envisagerons ces dosages dans les trois cas suivants :

1° *Dans les sels thalleux.*

2° *Dans les sels thalliques.*

3° *Dans un mélange de sels thalleux et de sels thalliques.*

Dans les trois cas, il existe des méthodes pondérales et des méthodes volumétriques.

I. — *Dosage du thallium au minimum*

A. — MÉTHODES PONDÉRALES.

1° *A l'état chlorure* : le chloure thalleux, Cl Tl , étant très peu soluble dans l'eau, 1 p. 377 à 15°, on peut recueillir ce précipité, le laver, le sècher et le peser.

100 de chlorure renferment 85,18 de métal.

Nous n'avons jamais employé ce procédé, à cause de la solubilité, faible il est vrai, du Cl Tl , mais suffisante pour rendre ce procédé peu sensible.

2° *A l'état chloroplatinate* : cette méthode est déjà plus exacte, le précipité de chloroplatinate de thallium n'étant soluble que dans 15.585 parties d'eau à 15°.

100 de chloroplatinate renferment 49,81 de thallium.

3° *A l'état iodure* (méthode Heberling-Baubigny) : Le thallium est précipité par l'iodure de potassium. Mais ici une petite difficulté surgit : l'iodure thalleux, ITl , s'attache fortement aux parois du vase, dans lequel a lieu la précipitation, si l'on opère à froid, et l'on risque fort de perdre quelques parcelles du précipité. Nous avons remarqué qu'en chauffant vers 80°, 90°, le précipité se dépose au fond du vase et n'adhère pas au verre, ce qui permet un dosage plus précis.

D'autre part, il faut ajouter de l'iodure de potassium en quantité telle que la liqueur, après précipitation, en renferme encore 1 %.

Le précipité étant ainsi obtenu, on ne filtre qu'après complet refroidissement sur filtre Schott, avec dépression légère. On lave par décantation avec une solution d'iodure de potassium à 1% et on élimine ce dernier par une deuxième série de lavages avec un mélange de 4 volumes d'alcool à 98° et 1 volume d'eau : en présence de ce milieu, ITI est complètement insoluble.

On sèche à poids constant. Le précipité peut être porté jusqu'à 170° sans inconvénient, mais il est préférable de se tenir à une température inférieure.

100 parties d'iodure thalleux contiennent 61,67 parties de thallium (Frésenius p. 192 et 330).

Cette méthode nous a servi à vérifier la composition centésimale de l'acétate de thallium. C'est une méthode précise, à condition d'opérer sur un échantillon suffisant, et en suivant la technique que nous avons décrite.

4° *A l'état sulfure*: les sels thalleux donnent avec le sulfhydrate d'ammoniaque un précipité de sulfure thalleux noir, insoluble dans un excès de réactif. Le précipité est lavé, séché et pesé.

100 de sulfure renferment 92,77 de métal.

En pratique, ce procédé est presque irréalisable, car le sulfure ainsi formé s'oxyde très facilement pour passer à l'état sulfate.

5° *A l'état chromate* : à la solution *neutralisée* du sel thalleux on ajoute du chromate neutre de potassium. Il se forme Tl_2O , CrO_3 .

100 de chromate contiennent 77,77 de thallium.

B. — MÉTHODES VOLUMÉTRIQUES.

1° *Par le permanganate de potassium :*

Principe : Cette méthode repose sur la transformation du sel thalleux en sel thallique par oxydation au moyen du permanganate de potassium, en liqueur étendue. Le sel thalleux passe à l'état de chlorure thalleux par l'acide chlorhydrique, puis à l'état de chlorure thallique par MnO_4K .

De la quantité de MnO_4K employée, c'est-à-dire de l'oxygène fourni, on déduit la teneur en thallium.

Technique : On ajoute à la solution du sel thalleux de l'acide chlorhydrique pur, jusqu'à ce qu'une goutte ne produise plus aucun précipité dans le liquide surnageant. Le précipité de Cl Tl se dissolvant d'autant plus facilement dans l'eau chaude que la liqueur renferme moins d'acide chlorhydrique libre, il importe donc, et nous avons pu souvent vérifier cette observation, de ne pas ajouter trop d'acide chlorhydrique en excès. Le chlorure thalleux ainsi obtenu est dissous dans l'eau bouillante, 1 p. se dissout à 100° dans 63 p. d'eau.

Puis nous oxydons avec $\text{MnO}_4\text{K N}/10$, la liqueur étant maintenue à une température de 75° environ, jusqu'à ce que la coloration rose subsiste nettement une minute. Nous avons opéré en présence d'un ballon témoin et, de plus, comme la réaction se passe en milieu légèrement chlorhydrique, nous avons ajouté un peu de sulfate de manganèse.

Pour former TlO^3 , au moyen de TlO , il faut que le permanganate fournisse 2 o, c'est-à-dire 4 fois plus d'oxygène que pour donner FeO^{312} à partir de Feo ,

Donc 204 de thallium correspondent à $4 \times 28 = 112$ de fer.

Le titre thalleux sera donc obtenu en multipliant le
204
titre ferreux du permanganate par $\frac{\text{---}}{112} = 1.83036$.

OBSERVATIONS PERSONNELLES. — Les nombreux dosages que nous avons opérés au moyen de cette méthode nous ont permis de remarquer que cette oxydation par le permanganate de potassium n'est réelle que pour des quantités relativement élevées de thallium. On ne peut demander une grande exactitude à cette méthode, au-dessous de 0 gr. 10 de thallium. Or, pour les doses infimes de thallium que nous étions susceptible de retrouver dans les organes des animaux en expérience, il est évident que ce procédé ne nous donnait pas de garanties suffisantes. C'est alors qu'au cours de nos investigations bibliographiques, nous avons trouvé une méthode volumétrique s'adaptant tout spécialement à la détermination de faibles quantités de thallium.

2° Méthode iodométrique de Prosz (Zeitsch. für analyt. Chemie, 1928, 73, p. 401).

L'auteur, avant l'exposé de sa méthode, constate que les procédés existants de dosage du thallium sont nettement insuffisants pour la détermination de très petites quantités de thallium, de l'ordre du milligramme ; les procédés basés sur l'insolubilité presque absolue de certains sels entrent, en effet, à peine en considération, comme base de méthodes de précision.

Après une critique méticuleuse de la méthode au permanganate de K, il conclut ceci :

1° Le facteur thallium varie suivant la concentration en thallium et aussi suivant la concentration en acide chlorhydrique.

2° La fin de la réaction est difficile à saisir, car, en présence de peu d'acide, la coloration rose pâle apparaît avant la fin de la réaction ; et en présence d'un peu plus d'acide, la coloration rose disparaît si rapidement qu'il est matériellement impossible d'établir une concentration optima.

3° L'oxydation n'est pratiquement complète, surtout dans les solutions faibles, que par l'emploi d'un moyen d'oxydation énergique.

Sur ces données précises, Probst a basé sa nouvelle méthode qui fait intervenir successivement une oxydation et une réduction. L'eau de brome est préconisée par l'auteur : l'excès est lié par adjonction de phénol, ce qui évite une ébullition susceptible de provoquer, même par des artifices d'ébullition, une division de la solution saline.

Voici le principe de la méthode :

1° Transformation du sel thalleux en sel thallique par oxydation au moyen de l'eau de brome.

2° Action de l'iodure de potassium sur le sel thallique qu'il ramène à l'état de sel thalleux, ITl , avec libération quantitative d'iode.

3° Titrage de l'iode libéré au moyen de l'hyposulfite de soude.

Technique : Pour chaque milligramme de thallium, on ajoute 3 à 4 gouttes de ClH de densité: 1,19, puis, goutte à goutte, de l'eau de brome saturée jusqu'à coloration jaune distincte. On laisse l'oxydation se

faire un moment, puis on ajoute autant de centimètres cubes de solution de phénol à 5 % que l'on a employé de gouttes d'eau de brome. Ensuite on jette quelques cristaux d'iodure de potassium dans la solution ; l'iodure thalleux apparaît avec une belle coloration jaune d'or, et en présence d'un peu d'empois d'amidon, l'iode libéré développe une coloration bleu violette se détachant nettement sur le fond jaune du précipité. On titre l'iode libéré avec l'hyposulfite N/50 :

$$1 \text{ cc} = 0 \text{ gr. } 00254 \text{ I}$$

$$\text{et } 1 \text{ cc} = 0 \text{ gr. } 002045 \text{ TI} \times F.$$

Il y a en effet un facteur F, dont Prostz a pu établir et calculer la variation suivant la concentration en thallium.

Il est assez curieux de voir ce facteur varier et augmenter avec la concentration : l'auteur n'explique pas ce fait pour le moins étrange et donne un tableau que nous reproduisons ci-dessous où nous voyons clairement les limites de cette variation :

Sol. $\frac{n}{50}$ 0,2 %, ccm.	TI mmg.	Sol. $\frac{n}{50}$ Hyposulfite en ccm.							Moyenne ccm.	TI facteur
		0,436	0,435	0,437	0,436	0,439	0,439	0,437		
5	0,810	0,436	0,435	0,437	0,436	0,439	0,439	0,437	0,9066	
10	1,619	0,860	0,860	0,862	0,860	0,864	0,866	0,862	0,9191	
20	3,239	1,716	1,708	1,704	1,706	1,715	1,706	1,709	0,9272	
30	4,858	2,549	2,556	2,549	2,548	2,545	2,537	2,547	0,9332	

La variation du facteur thallium, F, peut être calculée facilement d'après ce tableau, par une simple interpolation.

Nous avons expérimenté ce procédé et nous devons reconnaître que la fin de la réaction peut être appréciée ici avec une rigueur beaucoup plus exacte que dans la méthode au permanganate. De plus, la méthode d'oxydation est simple et commode. Enfin le facteur thallium est calculé en chiffres précis, permettant de le déterminer pour chaque concentration.

Cette méthode nous a donné des résultats concluants : le thallium est dosé facilement au 1/100^e de milligramme.

II. — *Dosage du thallium au maximum*

1° *Dosage à l'état de peroxyde :*

On ajoute de la potasse à la solution bouillante du sel thallique: il se forme un précipité brun de peroxyde que l'on peut laver et peser.

100 p. de peroxyde renferment 89,47 de thallium.

Ce procédé est défectueux, car le peroxyde se réduit très facilement, faussant ainsi les résultats.

2° *Dosage par réduction :*

C'est le meilleur moyen et le plus précis. La méthode de Prostz était une réduction précédée d'une oxydation. Ici nous réduisons d'abord et oxydons ensuite. Le principe est le même. Le sel thalleux est ensuite dosé par une des méthodes décrites plus haut.

III. — *Dosage du thallium dans un mélange de sels thalleux et de sels thalliques*

Le principe est le suivant : On titre d'abord la solution mixte, ce qui donne le thallium au minimum.

Puis sur une autre portion de la solution on réduit le sel thallique et on oxyde à nouveau, ce qui fournit le thallium total. La différence donne le thallium au maximum.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces dosages qui peuvent être pratiqués comme précédemment.

Nous indiquerons maintenant comment peut s'opérer la séparation du thallium.

SÉPARATION DU THALLIUM. — La liqueur renfermant le thallium est acidulée fortement par SO^4H^2 . On y fait passer un courant de H^2S qui précipite tous les autres métaux, sauf le thallium. Au liquide filtré, on ajoute de l'ammoniaque et du sulfhydrate d'ammoniaque : le précipité contient des sulfures de Zn, Co, Ni, etc... et tout le thallium à l'état de sulfure. On le redissout dans l'acide sulfurique très étendu et on ajoute du carbonate de K qui précipite tous les métaux, sauf le thallium. Dans la liqueur filtrée, l'addition d'iodure de potassium sépare le thallium à l'état d'iodure.

DEUXIÈME PARTIE

Etude toxicologique du thallium de l'acétate de thallium

CHAPITRE PREMIER

Détermination des doses toxiques

Nous mentionnons dans ce chapitre les doses toxiques que nous avons établies et les symptômes principaux de l'empoisonnement.

Nos expérimentations ont porté sur les grenouilles, les cobayes, les rats blancs et les chiens.

Pour chacune de ces espèces d'animaux nous avons essayé diverses voies d'intoxication :

- 1° la voie hypodermique ;
- 2° la voie gastro-intestinale ;
- 3° la voie cutanée.

Nous avons procédé par doses massives et par doses plus faibles, mais répétées, pour nous rendre compte de l'accoutumance.

Grenouilles

1° VOIE HYPODERMIQUE.

Les injections sont faites avec une seringue ordinaire, sous la peau de la grenouille, dans la région dorsale des reins. Pour éviter toute perte de liquide, on maintient le doigt quelques instants sur la région piquée et par un léger massage on favorise l'absorption.

A. — Doses administrées en une fois.

N°	Poids	CH ³ COOTI par gr.	par kg	Résultat	OBSERVATIONS
I	30 gr.	0 gr. 001	0 gr. 033	Survie	Rien après 10 jours d'observation.
II	28 gr.	0 gr. 002	0 gr. 071	Survie	Action très faible sur la respiration qui passe de 133 à 110. Immédiatement après l'injection, état de prostration.
III	35 gr.	0 gr. 01	0 gr. 28	Survie	Le lendemain, symptômes disparus.
IV	50 gr.	0 gr. 01	0 gr. 20	Survie	Faiblesse générale.
V	30 gr.	0 gr. 02	0 gr. 66	Mort en 2 h.	Paralysie du train arrière. Arrêt de la respiration.
VI	50 gr.	0 gr. 02	0 gr. 40	Mort en 35 h.	Resp. convulsive 3 h. après l'injection. Rythme de 80 environ.
VII	45 gr.	0 gr. 02	0 gr. 44	Mort en 6 h.	Paralysie marquée.
VIII	25 gr.	0 gr. 02	0 gr. 80	Mort en 5 h.	Grande faiblesse musculaire.
IX	43 gr.	0 gr. 02	0 gr. 46	Mort en 20 h.	

N°	Poids	CH ³ COOTI par gr.	par kg	Résultat	OBSERVATIONS
X	24 gr.	0 gr. 03	1 gr. 25	Mort en 40 m.	Pattes de devant flasques. La grenouille pi- quée du nez.
XI	30 gr.	0 gr. 04	1 gr. 33	Mort en 4 h.	De suite après la piqure, prostration durant une demi-heure environ, puis réveil, mais paralysie.
XII	50 gr.	0 gr. 05	1 gr. 00	Mort en 50 m.	

La dose de 2 centigrammes est donc capable d'ame-
ner une mort plus ou moins rapide suivant les sujets.
Les grenouilles les plus fortes ne résistent pas mieux
que les petites ; il semble même que ce soit le con-
traire.

Au cours de ces expériences, nous avons remarqué
que la même dose administrée en solution plus diluée
semble moins toxique qu'en solution plus concentrée.

N°	Dose injectée	Par kgr.	Volume	Résultat
V	0 gr. 02	0 gr. 66	1/2 cc.	Mort en 2 heures.
VI	0 gr. 02	0 gr. 40	1 cc.	Mort en 35 heures.
IX	0 gr. 02	0 gr. 46	1 cc.	Mort en 20 heures.
X	0 gr. 03	1 gr. 25	3/4 cc.	Mort en 40 minutes.
XI	0 gr. 04	1 gr. 33	1 cc.	Mort en 4 heures.

B. — Doses administrées en plusieurs fois.

N°	Poids	Date	CH ³ COOTI	Par kg	OBSERVATIONS
XIII	35	20/5	0 gr. 001	0 gr. 028	Rien.
	35	22/5	0 gr. 001	0 gr. 028	Rien.
	35	24/5	0 gr. 005	0 gr. 142	Rien.
	33	26/5	0 gr. 005	0 gr. 151	Légère paralysie arrière.
	30	28/5	0 gr. 01	0 gr. 33	Paralysie accentuée. Resp. baisse à 70-80. Réflexes en partie abolis.
			0 gr. 022	0 gr. 679	Mort le 29 au matin, après un long coma.

Cette grenouille n'a donc pu supporter plus de 22
milligrammes de CH³COOTI, injectés en 8 jours, à
doses croissantes.

L'accoutumance ne semble donc pas démontrée chez les grenouilles.

DOSE TOXIQUE : De ces expériences par voie hypodermique, nous pouvons déduire que la dose toxique pour la grenouille est très variable suivant la résistance individuelle et le volume injecté. Nous la fixerons entre 0 gr. 40 et 0 gr. 60 par kilogramme d'animal.

SYMPTÔMES D'INTOXICATION : Nous allons résumer les différentes phases de l'empoisonnement dans cette observation faite sur la grenouille VI, morte après injection de 0 gr. 40 d'acétate de thallium par kilogramme.

Immédiatement après la piquûre : prostration durant 1/2 heure environ. Au toucher, croassements semblant indiquer des phénomènes douloureux. Puis la grenouille semble sortir de sa léthargie et s'agite. La respiration subit de grandes variations : de 130 à la minute, le rythme passe à 90, puis remonte et redescend à nouveau. La paralysie commence par la patte correspondant au côté injecté. Cette patte, allongée de force, n'est ramenée que progressivement, par saccades. Le train postérieur s'alourdit de plus en plus : la grenouille saute difficilement ; elle est animée parfois de tremblements violents, mais dans ses périodes de calme, il faut la pincer fortement pour la faire déplacer. Les doigts des membres postérieurs semblent même avoir perdu leur sensibilité, puisque leur contusion avec une baguette de verre ne provoque plus aucun réflexe chez l'animal. Cet état s'accroît de plus en plus, si bien que 24 heures après l'injection, la grenouille mise sur le dos ne peut se retourner.

La respiration subit par moments des arrêts complets. Le cœur bat faiblement (30 à 40 environ). La faiblesse est générale et s'accroît jusqu'à la mort, qui survient 35 heures après l'injection.

Ces symptômes observés peuvent être rapportés de ceux décrits en quelques mots par von Kunkel : « faiblesse, suppression de la sensibilité et de la mobilité, arrêt de la respiration ». Lewin signale également l'irrégularité et le ralentissement des battements cardiaques et du rythme respiratoire, quelques tremblements et mouvements incoordonnés.

Nous n'avons trouvé nulle part mentionnée la dose toxique pour la grenouille.

2° VOIE GASTRIQUE.

La grenouille absorbe assez facilement un liquide, à l'aide d'un petit tube de verre introduit dans l'œsophage, mais souvent elle rejette naturellement, sans que l'on puisse attribuer pour cela au thallium d'effets vomitifs rapides, une partie du liquide ainsi ingéré. Ces expériences ne peuvent donc pas être très précises : elles nous ont fourni néanmoins d'intéressantes observations.

N°	Poids	CH ₃ COOTI	Par kg	Résultat	OBSERVATIONS
XIV	55 gr.	0 gr. 02	0 gr. 36	Survie	
XV	60 gr.	0 gr. 04	0 gr. 66	Survie	Légère action sur rythmes cardiaque et respiratoire.
XVI	53 gr.	0 gr. 05	0 gr. 94	Mort en 24 h.	Mêmes symptômes que par voie hypodermique.
XVII	50 gr.	0 gr. 05	1 gr. 00	Mort en 20 h.	Paralysie très marquée.

DOSE TOXIQUE : Pour un gramme environ d'acétate de thallium par kilogramme, la mort survient de vingt à vingt-quatre heures.

Cette dose est sensiblement plus forte que par voie hypodermique. Mais si nous tenons compte de la petite quantité de liquide rejetée par la grenouille, cette dose n'est pas excessive et correspond assez bien à la normale.

3° VOIE CUTANÉE.

La peau de la grenouille absorbe facilement les liquides. Pour nous rendre compte de la rapidité de cette absorption, nous avons préparé un véritable bain de thallium dans un petit cristalliseur, renfermant 0 gr. 20 d'acétate de thallium pour 50 gr. d'eau. La tête émerge seule du liquide : elle est maintenue dans cette position.

La grenouille semble désorientée dans sa nouvelle prison et s'agite violemment pendant une demi-heure environ. Puis elle se calme et ne manifeste aucun autre signe d'intoxication durant les cinq heures qui suivent. A la dixième heure, les premiers symptômes respiratoires se manifestent ; de plus quelques tremblements incoordonnés succèdent à des périodes de calme excessif.

Le lendemain, la grenouille est trouvée morte, les pattes allongées. Elle n'a donc pas survécu 24 heures.

Cette expérience, sans ajouter rien de précis à nos connaissances, nous permet toutefois d'affirmer que le thallium s'absorbe très facilement par la peau. L'étude des animaux à sang chaud que nous allons entreprendre, nous fixera plus complètement à ce sujet.

Cobayes

Les expériences qui suivent ont été faites avec une solution à 2 % d'acétate de thallium, renfermant après neutralisation 65,5 % de thallium. Les doses toxiques sont calculées en Tl métallique.

1° VOIE HYPODERMIQUE.

Les injections sont poussées dans la cuisse, en prenant soin de n'enfoncer l'aiguille que sous la peau, sans la faire pénétrer dans le muscle.

Toutes les garanties d'asepsie sont naturellement observées. L'injection ne semble pas douloureuse : tout au plus une légère démangeaison semble intriguer le cobaye qui, dans le quart d'heure suivant la piqure, se gratte légèrement à l'endroit injecté.

Voici les plus typiques de nos expériences :

A. — Doses administrées en une fois.

N°	Date	Poids	Tl injecté en gr.	Par kg	RESULTATS ET OBSERVATIONS
I	3/6	580 gr.	0 gr. 0116	0 gr. 020	Légère inappétence.
	10/6	540	—	—	
	15/6	590	—	—	12 jours après, revenu à son poids normal.
II	3/6	625 gr.	0 gr. 0156	0 gr. 025	Injection faite le matin à 8 h. 30. Le soir, ne mange rien.
	4/6	550	—	—	Se déplace difficilement. Amaigrissement rapide.
	5/6	500	—	—	Appétit nul. Diarrhée.
•	6/6	490	—	—	Yeux petits, larmoyants, enduits d'une couche de pus blanchâtre collant les deux bords. Train arrière déjeté. Respiration faiblit.
	7/6	470	—	—	Trouvé mort à 8 h. La mort semble remonter à 5 h., 6 h. du matin. A donc succombé en 4 jours,

N°	Date	Poids	Tl injecté en gr.	Par kg	RESULTATS ET OBSERVATIONS
III	1/7	655 gr.	0 gr. 039	0 gr. 0595	Quelques tremblements dans la matinée. Le soir, inappétence marquée.
	2/7	620	—	—	Un peu de diarrhée. Quelques vomissements. Sialorrhée abondante.
	3/7	580	—	—	Malade à 9 h. 30. Grande difficulté respiratoire. Plaintes à chaque respiration. Cœur lent, imperceptible. Soubresauts, mais ne peut se soulever de sa position couchée, le train arrière déjeté. Yeux larmoyants. A 9 h. 45, convulsions toutes les 5 ou 6 secondes. Trismus convulsif de la mâchoire inférieure. A 10 h. Mort après 3 grandes contractions, la bouche ouverte. Mort en 2 jours.
IV	18/6	500 gr.	0 gr. 066	0 gr. 132	Grande inappétence. Vomissements abondants.
	19/6	455	—	—	Yeux très purulents. Diarrhée.
	20/6	425	—	—	Mort à 10 h. du matin, dans les mêmes conditions que ci-dessus. Arrêt de la respiration. Mort en 2 jours.

La dose de 25 milligrammes par kilogramme s'est donc révélée mortelle pour le cobaye II, tandis que le cobaye I s'accommodait très bien de 20 milligrammes. Le facteur individuel doit donc intervenir dans la détermination de la dose toxique : fixons-la entre 25 et 50 milligrammes par kilogramme. La mort survient de deux à quatre jours.

B. — Doses faibles administrées en plusieurs fois.

N°	Date	Poids	Tl injecté en gr.	Par kg	RESULTATS ET OBSERVATIONS
V	30/6	815 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0031	Bon appétit.
	1/7	815 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0031	
	2/7	825 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0030	
	3/7	815 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0031	Inappétence. Premiers symptômes d'intoxication. Diarrhée.
	4/7	780	—	—	
	5/7	645	—	—	

N°	Date	Poids	Tl injecté en gr.	Par kg	RESULTATS ET OBSERVATIONS
	7/7	585	—	—	Yeux purulents, presque aveugle. Se traîne péniblement. Resp. 58. Cœur, 100.
	8/7	575	—	—	Le cobaye se couche sur le flanc à 10 h. Respire très faiblement. Cœur imperceptible.
	Total	0 gr. 0104	0 gr. 0123		Mort à 3 h. dans un état de faiblesse accentuée. Mort en 9 jours.
VI	26/6	590 gr.	0 gr. 0085	0 gr. 0150	
	27/6	525 gr.	0 gr. 0085	0 gr. 0166	Amaigrissement rapide. Ne veut rien manger. Diarrhée. Vomissements, paralysie arrière.
	28/6	510	—	—	Mort après un coma de 2 heures. Cœur et respiration presque arrêtés.
	29/6	500	—	—	
	Total :	0 gr. 0170	0 gr. 0316		Mort en 3 jours.

L'accoutumance ne semble donc pas exister pour le thallium administré par voie hypodermique. Le cobaye VI n'a mis que trois jours pour succomber à une dose de 31 milligrammes 6 par kilogramme, ce qui correspond à la dose toxique déterminée plus haut. Quant au cobaye V, il est mort en neuf jours, de 12 milligrammes 5 de thallium par kilogramme ; mais il faut tenir compte de sa grande inappétence : rien ne prouve que s'il avait pu s'alimenter il n'aurait pas survécu.

SYMPTÔMES GÉNÉRAUX DE L'INTOXICATION PAR VOIE HYPODERMIQUE :

D'après les expériences relatées ci-dessus et celles que nous n'avons pas mentionnées, parce que jugées douteuses, mais nous ayant néanmoins servi à la détermination de la dose toxique, nous pouvons ainsi résumer ces symptômes :

1° *La respiration* devient laborieuse : elle est ralentie. De même *le cœur* bat « au ralenti ». Ces phéno-

mènes sont surtout marqués quelques heures avant la mort.

2° Les pattes arrières sont alourdies. Le cobaye se *déplace difficilement* en rampant sur les pattes de devant. Le train arrière est déjeté sur le côté. Les pattes arrières allongées de force ne sont ramenées par l'animal qu'au prix de grands efforts.

3° Un fait assez curieux est l'action observée sur les yeux du cobaye qui les ouvre avec difficulté : leurs bords sont enduits d'une *sécrétion purulente*. *Tous les cobayes traités ont présenté ce symptôme.*

4° A *petites doses répétées*, le thallium amène des vomissements, de la sialorrhée, des selles diarrhéiques, une faiblesse musculaire très grande et un amaigrissement à peine croyable, atteignant jusqu'à 100 gr. par 24 heures.

5° Sur aucun animal injecté nous n'avons observé d'épilation.

2° VOIE GASTRIQUE.

L'ingestion de thallium est encore plus démonstrative que l'injection hypodermique. Nous l'avons pratiquée sur le cobaye, en lui faisant absorber goutte à goutte la dose calculée. Cette ingestion s'opère facilement : le thallium ne provoque pas de vomissements immédiats ; l'absorption est donc complète sans aucune perte. Il suffit de veiller à ce que l'animal déglutisse après chaque goutte, pour éviter l'introduction de liquide dans la trachée.

A. — Doses administrées en une fois.

N°	Date	Poids	Tl ingéré en gr.	Par kg	RESULTATS ET OBSERVATIONS
VII	15/7	525 gr.	0 gr. 013	0 gr. 024	Survie. Après aucun autre signe de malaise qu'un amaigrissement très net dû à une inappétence marquée. Pas de diarrhée. Pas d'épilation.
	16/7	505 gr.			
	17/7	480 gr.			
	18/7	475 gr.			
	19/7	460 gr.			
	23/7	450 gr.			
	26/7	490 gr.			
	28/7	515 gr.			
VIII	15/7	500 gr.	0 gr. 026	0 gr. 052	Inappétence le 2 ^e jour. Amaigrissement commence. Malade. Un peu de diarrhée. Va mieux. Reprend appétit. Poils peu solides. Une friction même légère amène leur chute abondante, surtout sur le dos, vers le cou.
	16/7	505 gr.			
	17/7	480 gr.			
	18/7	450 gr.			
	19/7	445 gr.			
	22/7	450 gr.			
	28/7	490 gr.			
	13/8	525 gr.			
IX	15/7	460 gr.	0 gr. 030	0 gr. 065	Inappétence le 2 ^e jour. Diarrhée. Respiration pénible. Cœur très faible. Mort à 10 h., exténué. Succombe en 5 jours.
	16/7	460 gr.			
	17/7	420 gr.			
	18/7	405 gr.			
	19/7	385 gr.			
X	21/7	485 gr.	0 gr. 039	0 gr. 080	Rien le premier jour. Faiblesse générale le deuxième. Sialorrhée abondante. Vomissements. Diarrhée. Ventre douloureux au toucher. Le 3 ^e jour, mêmes symptômes accentués. Mort en collapsus. Succombe en 3 jours.
	22/7	440 gr.			
	23/7	405 gr.			
	24/7	380 gr.			
XI	15/7	440 gr.	0 gr. 066	0 gr. 150	Ingestion faite à 10 h. Rien dans les 9 h. suivantes, si ce n'est légère inappétence le soir. Symptômes peu accentués le matin, nets à 14 h. Resp. difficile, bruyante. Réflexes moins vifs. Un peu paralysé. Trouvé mort à 8 h. Mort semble remonter vers 5 ou 6 h. Diarrhée et vomissements la nuit. Succombe en 43 heures environ.
	16/7	410 gr.			
	17/7				

Ces expériences nous montrent que la dose toxique minima de thallium administrée par voie gastrique

oscille entre 60 à 80 milligrammes par kilogramme d'animal. Elle est donc sensiblement plus élevée que par voie hypodermique, ce qui est très normal.

De plus nous voyons apparaître les premiers symptômes d'épilation sur le cobaye VIII : une dose de 26 milligrammes amène un mois plus tard une certaine dégénérescence pileuse.

B. — Doses faibles et répétées.

Ces doses se sont montrées les plus démonstratives.

Voici en effet nos observations :

N°	Date	Poids	Tl ingéré en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
XII	5/7	585 gr.	0 gr. 0052	0 gr. 008	} Abaissement progressif du poids. Inappétence marquée, mais aucun autre signe d'intoxication.
	7/7	530 gr.			
	8/7	520 gr.			
	9/7	500 gr.			
	10/7	535 gr.			
	12/7	505 gr.	0 gr. 0052	0 gr. 009	} Peut-être poils moins solides. Poils commencent à tomber.
	15/7	490 gr.			
	16/7	505 gr.			
	17/7	555 gr.			
	18/7	565 gr.			
	23/7	545 gr.			
	26/7	560 gr.			
	28/7	520 gr.			
	30/7	595 gr.			
	4/8	560 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0045	
	6/8	585 gr.	0 gr. 0052	0 gr. 008	} Malaise subit 2 h. après la 4 ^e ingestion. Inappétence totale. Diarrhée et vomissements.
	10/8	400 gr.			
TOTAL..			0 gr. 0182	0 gr. 0295	Perd 185 gr. en 4 jours et meurt d'épuisement, dans une grande faiblesse générale.

Le thallium, dans cette expérience, se montre très toxique : 29 milligrammes 5 par kilogramme se révèlent mortels. Or cette toxicité ne nous est pas apparue dans nos essais en une seule dose. Ingré à petites doses espacées d'une quinzaine de jours, puis donné

coup sur coup deux jours de suite, non seulement il ne prépare pas l'organisme à le recevoir, *mais il semble s'accumuler* dans l'organisme, imprégner littéralement tous les organes et s'y localiser, de telle sorte que le moindre excès, ingéré par la suite, amène une mort rapide, précédée d'un *amaigrissement considérable*.

Voici d'autres exemples nous confirmant ce résultat:

N°	Date	Poids	Tl ingéré en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
XIII	30/6	690 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0037	Rien d'anormal. Bon appétit.
	1/7	710 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0038	
	2/7	700 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0038	
	3/7	680 gr.			
	4/7	635 gr.			Inappétence.
	5/7	585 gr.			Amaigrissement progressif : seul symptôme.
	7/7	540 gr.			
	8/7	535 gr.			
	10/7	545 gr.			Mange un peu plus. Semble aller mieux.
	11/7	570 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0045	
	12/7	545 gr.			
	15/7	535 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0047	Poils tombent un peu vers le cou.
	16/7	565 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0045	
	17/7	585 gr.	0 gr. 0026	0 gr. 0044	Très malade subitement. Vomissements.
	18/7	545 gr.			Tremblements.
	19/7	475 gr.			Respiration faiblit. Un peu de paralysie ar- rière. Diarrhée abondante.
	TOTAL..		0 gr. 0182	0 gr. 0294	Mort à 14 h., dans un état d'épuisement complet.

Ici, mêmes résultats que pour le cobaye XII : mort lente en 20 jours. Mêmes symptômes et même dose toxique par kilogramme.

Dans l'expérience suivante, nous avons voulu étudier l'action de deux doses, administrées deux jours de suite, chacune étant peu éloignée de la dose toxique minima.

N°	Date	Poids	Tl ingéré en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
XIV	26/7	580 gr.	0 gr. 026	0 gr. 045	Peu d'appétit.
	27/7	560 gr.	0 gr. 026	0 gr. 046	Malade, pas en train.
	28/7	490 gr.			Respiration 27, cœur 115.
	29/7	465 gr.			Mort le 29 au matin, après une petite crise de convulsions.
	TOTAL..		0 gr. 052	0 gr. 091	

Ce cobaye succombe donc en trois jours environ à 91 milligrammes de thallium par kilogramme. Une dose massive, administrée deux jours de suite, n'amène pas une mort moins rapide qu'administrée en une seule fois. Deux à trois jours semblent être un minimum, même à de fortes doses ; tandis que des petites doses, faibles et souvent répétées, provoquent la mort en trois semaines environ, et sont comparativement beaucoup plus toxiques.

Dans une dernière expérience, nous avons essayé d'accoutumer goutte à goutte un cobaye au thallium, pendant plus de deux mois et de voir s'il résisterait ensuite à une dose un peu plus forte.

N°	Date	Poids ^g	Tl ingéré en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
XV	4/7	595 gr.	3 gouttes = 0,0005	0,0008	Rien d'anormal.
	5/7	600 gr.	id. 0,0005	0,0008	
	7/7	580 gr.	id. 0,0005	0,0008	
	8/7	555 gr.	id. 0,0005	0,0009	
	9/7	555 gr.	id. 0,0005	0,0009	
	10/7	565 gr.	id. 0,0005	0,0008	Moins vif.
	11/7	585 gr.	6 gouttes = 0,0010	0,0017	
	12/7	560 gr.	id. 0,0010	0,0018	
	15/7	520 gr.	id. 0,0010	0,0019	
	16/7	525 gr.	9 gouttes = 0,0015	0,0028	
	17/7	575 gr.	id. 0,0015	0,0026	Le 22, commence à perdre ses poils.
	18/7	565 gr.	id. 0,0015	0,0026	
	19/7	565 gr.	id. 0,0015	0,0026	
	21/7	580 gr.	id. 0,0015	0,0025	
	22/7	585 gr.	id. 0,0015	0,0026	
	23/7	570 gr.	id. 0,0015	0,0026	Les poils du cou tombent nettement. Mange moins.
	24/7	575 gr.	Rien.		
	25/7	560 gr.	id.		
	26/7	520 gr.	id.		
	30/7	550 gr.	id.		
	4/8	560 gr.	9 gouttes = 0,0015	0,0026	Aucun autre signe qu'une épilation partielle.
	6/8	560 gr.	id. 0,0015	0,0026	
	9/8	580 gr.	id. 0,0015	0,0025	
	10/8	550 gr.	id. 0,0015	0,0026	
	19/8	590 gr.	18 gouttes = 0,0030	0,0025	
	22/9	660 gr.	0 cc. 5 = 0,0065	0,0098	Va très bien. Bon appétit.
					Le 23, premiers vomissements. Diarrhée.
					Le 26, très malade. Cœur atteint. Paralysie.
					Mort.
	27/9	510 gr.			
Total....				0,0320 0,0513	

Voici donc un cobaye qui, « nourri » littéralement au thallium pendant deux mois et demi, le supporte admirablement, sans manifester d'autres symptômes qu'une tendance très nette à perdre ses poils vers la région dorsale. Le 22 septembre il pèse 660 grammes; nous lui administrons 6 milligrammes 5 de thallium, dose incapable d'amener la mort en elle-même. Or, cinq jours après, le cobaye meurt, après les signes classiques : vomissements, diarrhée, arrêts de la respiration, etc...

Il n'y a donc pas d'accoutumance, puisque, en deux mois et demi, un cobaye préparé par des doses infimes ne peut même pas supporter 6 milligrammes 5 de thallium.

Dans toutes ces expériences de longue haleine, l'épilation, ou plutôt la tendance à l'épilation, nous est apparue une quinzaine de jours après le début de l'intoxication. Nous avons voulu voir comment se comporterait à ce sujet un cobaye, sous l'action de doses un peu plus fortes, mais en laissant entre leur absorption un laps de temps suffisant pour ne pas provoquer la mort.

N°	Date	Poids	Tl ingéré en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
XVI	10/8	640 gr.	0 gr. 0065	0 gr. 0101	Inappétence débute. Très maigre, mais vif. Poils commencent à tomber. Appétit revient. A ce moment, les poils tombent par poignée, mais l'épilation est loin d'être totale. Le cobaye va bien et ne manifeste aucun autre signe d'intoxication.
	19/8	685 gr.	0 gr. 0065	0 gr. 0094	
	1/9	500 (!)			
	22/9	680 gr.	0 gr. 0065	0 gr. 0094	
	30/9	700 gr.			
TOTAL—			0 gr. 0195	0 gr. 0289	

Ce cobaye résiste : nous avons laissé un intervalle d'un mois complet entre l'administration des deux dernières doses ; 28 milligrammes 9 de thallium par kilogramme, absorbés dans ces conditions, ne sont donc pas mortels ; tandis que dans nos expériences précédentes, une dose sensiblement égale, mais administrée en vingt ou trente jours, à des intervalles de temps plus rapprochés, amenait la mort des cobayes XI et XII.

SYMPTÔMES GÉNÉRAUX DE L'INTOXICATION PAR VOIE GASTRIQUE :

Ce sont les mêmes que par voie sous-cutanée, avec prédominance des troubles gastro-intestinaux. Nous n'insisterons donc pas davantage, mais non sans faire remarquer l'amaigrissement considérable qui survient au cours de l'intoxication.

De plus, dans ces expériences, nous est enfin apparue l'épilation, action que nous n'avions pu saisir dans nos essais par voie sous-cutanée. C'est là un fait vraiment curieux, que Buschke, avant nous, avait pu observer : les résultats épilatoires sont beaucoup plus nets par voie gastrique que par voie hypodermique.

3° VOIE CUTANÉE.

Devant les accidents si curieux signalés par divers observateurs, à la suite de l'application sur la peau de pommades au thallium, dans un but épilatoire local, accidents relatés dans notre introduction, nous avons expérimenté le cobaye, en vue de nous rendre compte de la rapidité de l'absorption et de la toxicité du thallium par cette voie de pénétration.

Nous rasons les poils d'un cobaye sur une surface de 20 cm² environ, vers les flancs ; nous nettoyons la place avec un mélange alcool-éther, puis nous appliquons en douce friction une pommade ainsi composée :

<i>Acétate de thallium</i>	1 gr.
<i>Oxyde de zinc</i>	2 gr.
<i>Lanoline</i>	15 gr.
<i>Vaseline</i>	15 gr.

Le cobaye est frictionné chaque matin, pendant trois minutes environ, de façon à faire absorber par la peau un gramme environ de pommade. Nous recouvrons de gaze, pour éviter que l'animal ne se lèche.

le 23/7, 625 gr., rien.

- 24 625 gr., rien.
- 25 625 gr., premiers symptômes d'inappétence.
- 26 605 gr., un peu de diarrhée.
- 28 535 gr., vomit, sialorrhée.
- 29 480 gr., très malade.

Nous arrêtons les frictions.

le 30/7, 440 gr. : Le cobaye se met en boule, se déplace péniblement. Ses yeux deviennent purulents.

le 4/8, 350 gr. : D'une maigreur incroyable. Respire à peine. Cœur presque imperceptible. Souillé de vomissements.

le 8/8, 315 gr. : Mort, dans un état de paralysie complète. Ses poils ne sont jamais tombés !

Cette expérience nous semble concluante. Elle nous montre, en effet :

1° Le thallium s'absorbe par la peau avec une facilité et une rapidité incroyables. En cinq jours, amaigrissement de 100 gr.; en sept jours de 200, et à la mort, survenue en quinze jours, le cobaye ne pèse plus que la moitié de son poids primitif, soit 315 gr. !

2° Le thallium, absorbé par la peau, est donc capable d'amener la mort du cobaye, ici en quinze jours.

3° Les symptômes précédant cette mort sont identiques à ceux observés par voies gastrique ou hypodermique.

4° Le thallium, appliqué sur la peau, est *susceptible de provoquer la mort avant l'apparition de tout symptôme épilatoire* ; et il est normal de penser, de prime abord, que si l'épilation peut être obtenue par ce procédé, contrairement à cet essai négatif au bout de quinze jours, on expose fort le sujet en expérience à des accidents graves, si ce n'est à la mort.

Rats blancs

Nous avons procédé sur les rats aux mêmes essais que sur les cobayes, par voies hypodermique, gastrique et sous-cutanée.

1° VOIE HYPODERMIQUE.

Les injections sont faites à la cuisse, strictement sous-cutanées ; elles ne semblent nullement douloureuses.

A. — Doses administrées en une fois.

N°	Poids	Tl injecté en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
I	150 gr.	0 gr. 0037	0 gr. 025	Maigrissement de 50 gr. environ, soit le tiers de son poids. Le 3 ^e jour : diarrhée. Pas d'appétit. Le 5 ^e jour : vomissements, sialorrhée. Yeux purulents. Cœur et resp. très faibles. Mort le 6 ^e jour, exténué.
II	150 gr.	0 gr. 0075	0 gr. 050	Mêmes symptômes. Mort en 5 jours.
III	90 gr.	0 gr. 0065	0 gr. 072	Rien le premier jour. Inappétence le 2 ^e jour. Le 3 ^e jour, diarrhée. Vomissements. Mort à 8 h., le 4 ^e jour.
IV	125 gr.	0 gr. 013	0 gr. 104	Troubles intestinaux dès le 2 ^e jour. Yeux légèrement purulents. Faiblesse excessive. Paralyse peu marquée. Respiration difficile. Mort en 60 heures : pèse 95 gr.
V	135 gr.	0 gr. 026	0 gr. 192	Dans les 6 dernières heures, paralyse nette du train arrière et respiration ralentie. Mort en 36 heures.
VI	160 gr.	0 gr. 066	0 gr. 412	Arrêt du cœur et de la respiration. Immobilité complète. Troubles de la sensibilité. Mort en 10 heures.

Nous déduisons de ces expériences que le rat blanc, comme le cobaye, succombe à une dose de 25 milligrammes par kilogramme. Mais l'évolution de l'intoxication demande ici cinq ou six jours au lieu de quatre. C'est ainsi que le rat II meurt en cinq jours d'une dose sensiblement égale à celle du cobaye III, mort en deux jours.

Dose toxique : 0 gr. 025 à 0 gr. 050 par kilogramme d'animal.

Mort en quatre ou cinq jours.

B. — Doses faibles et répétées.

N°.	Date	Poids	Tl injecté en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
VII	9/6	145 gr.	0 gr. 0013	0 gr. 0089	Rien.
	10/6	150 gr.	0 gr. 0013	0 gr. 0086	Rien.
	11/6	140 gr.	0 gr. 0013	0 gr. 0093	Premiers symptômes. Vomissements. Diar- rhée.
	16/6	125 gr.	0 gr. 0013	0 gr. 0104	Mort le soir vers les 5 heures.
		TOTAL..	0 gr. 0052	0 gr. 0372	
VIII	9/6	165 gr.	0 gr. 004	0 gr. 024	Rien le premier jour.
	10/6				Inappétence.
	11/6	135 gr.	0 gr. 004	0 gr. 029	Diarrhée. Vomissements.
	12/6				Mort après une paralysie arrière marquée.
		TOTAL..	0 gr. 008	0 gr. 053	

Non plus que le cobaye, le rat blanc ne nous démontre l'accoutumance : des doses faibles et répétées amènent la mort du rat dans les mêmes conditions. Cette mort survient assez rapidement après la dernière injection.

SYMPTÔMES GÉNÉRAUX DE L'INTOXICATION PAR VOIE HYPODERMIQUE :

1° Respiration ralentie, surtout quelques heures avant la mort. Cette action sur la respiration est la seule que l'on puisse observer sur le rat VI, mort en dix heures de la dose considérable de 0 gr. 41 par kilogramme, ce qui démontre au surplus l'action lente du thallium.

2° Les phénomènes de paralyse sont plus nets chez les rats intoxiqués à faibles doses.

3° Nous retrouvons ici la suppuration des yeux, observée chez le cobaye.

4° La diarrhée et les vomissements sont de règle dans tous les cas.

5° Nous n'avons jamais observé de phénomènes d'épilation.

2° VOIE GASTRIQUE.

L'ingestion est pratiquée suivant la même technique que pour le cobaye. Mais il faut veiller tout spécialement à ce que le rat déglutisse après chaque goutte, car il peut se produire un arrêt réflexe du cœur, par introduction directe dans la trachée.

A. — Doses administrée en une fois.

N°	Date	Poids	Tl ingéré en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
IX	16/6	145 gr.	0 gr. 0037	0 gr. 024	Rien les 3 premiers jours.
	18/6	135 gr.			
	20/6	120 gr.			Maigrit un peu.
	23/6	140 gr.			
	11/7	150 gr.			Poils tombent. Epilation partielle.
	12/7	155 gr.			A repris son poids normal.
X	16/6	120 gr.	0 gr. 0048	0 gr. 040	Rien.
	18/6	110 gr.			Inappétence.
	19/6	105 gr.			Se salit. Diarrhée. Vomissements.
	20/6	90 gr.			Yeux purulents.
	21/	80 gr.			Mort en collapsus, très faible, en 5 jours.
XI	16/6	150 gr.	0 gr. 013	0 gr. 086	Grande difficulté respiratoire.
	19/6	120 gr.			Mort en 3 jours.
XII	18/6	100 gr.	0 gr. 006	0 gr. 060	Mort en 4 jours.
	21/6	85 gr.			
XIII	23/6	125 gr.	0 gr. 013	0 gr. 104	Mêmes symptômes. Mort en 60 heures.
XIV	23/6	160 gr.	0 gr. 013	0 gr. 080	Respiration pénible et graves troubles intestinaux.
	26/6	145 gr.			
	28/6	130 gr.			Mort en 7 jours.
	30/6	120 gr.			
XV	25/6	125 gr.	0 gr. 026	0 gr. 204	Prédominance des troubles cardiaques et respiratoires. Mort en 40 heures.

Donc : 24 milligrammes par kilogramme ne tuent pas le rat (le cobaye de même résistait à cette dose), 40 milligrammes amènent la mort en cinq jours, et 80 milligrammes en trois jours.

Dose toxique : 0 gr. 040 à 0 gr. 080 par kilogramme.

B. — *Doses faibles et répétées.*

N°	Date	Poids	Tl ingéré en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
XVI	21/7	100 gr.	0 gr. 00017	0 gr. 0017	Rien les 5 premiers jours.
	22/7		0 gr. 00017	0 gr. 0017	
	23/7		0 gr. 00034	0 gr. 0034	
	24/7		0 gr. 00034	0 gr. 0034	
	25/7		0 gr. 00034	0 gr. 0034	
	26/7		0 gr. 00034	0 gr. 0034	Mange moins. Un peu diarrhée.
	28/7		0 gr. 00052	0 gr. 0052	
	29/7		0 gr. 00104	0 gr. 0104	Mort 10 h. après l'ingestion de la dernière dose.
TOTAL..			0 gr. 00326	0 gr. 0326	

Ce rat succombe à une dose de 32 mmgr. 6 par kilogramme, administrés par doses croissantes. Nous avons déjà décelé chez le cobaye cette haute toxicité des doses faibles et répétées : elle ne nous étonne donc pas et confirme au contraire nos observations.

Voici d'autres preuves :

Deux rats A et B sensiblement du même poids, 125 grammes, sont traités ensemble :

N°	Date	Poids	Tl ingéré en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
XVII	8/7	125 gr.	0 gr. 00017	0 gr. 00136	Rien.
	9/7		0 gr. 00017	0 gr. 00136	
	10/7		0 gr. 00034	0 gr. 00272	
	11/7		0 gr. 00034	0 gr. 00272	
	12/7		0 gr. 00068	0 gr. 00544	Premiers symptômes.
	15/7		0 gr. 00130	0 gr. 0104	Tous deux malades.
	16/7		0 gr. 00130	0 gr. 0104	Diarrhée.
	17/7				A. mort à 14 h.
	18/7				B. très malade, paralysé.
	19/7				B mort à 18 heures.
TOTAL..			0 gr. 00430	0 gr. 03440	

Ces deux rats ne peuvent supporter 35 milligrammes par kilogramme, administrés en huit jours. L'un meurt en neuf jours, l'autre en onze. *La preuve de l'inaccoutumance est donc bien établie.*

Dans un dernier essai, nous avons voulu étudier plus spécialement l'épilation sur un rat blanc de 135 grammes.

N°	Date	Tl ingéré en gr.	Par kgr.	RESULTATS ET OBSERVATIONS
XVIII	7/7	0 gr. 0013	0 gr. 0096	Léger amaigrissement. Seul symptôme. Pas
	15/7	0 gr. 0013	0 gr. 0096	d'épilation.
	30/7	0 gr. 0013	0 gr. 0096	Une douce friction amène chute des poils.
	14/8			Epilation marquée, sur le dos, vers le cou.
	20/8			Mort brusque, après les symptômes habituels.
	TOTAL..	0 gr. 0039	0 gr. 0288	

Ce rat présente donc les premiers symptômes d'épilation 23 jours après l'administration de la première dose et 15 jours après la deuxième. Une troisième dose accentue ces symptômes mais le rat meurt 21 jours après.

Des doses faibles espacées de 15 jours sont donc toxiques, tandis que le rat IX, absorbant une dose sensiblement égale, en une seule fois, présente les mêmes signes d'épilation, mais résiste et ne meurt pas. Si nous rapprochons ces données, des observations faites sur les cobayes XI, XII et XVI, nous pouvons conclure qu'il faut nécessairement *laisser un intervalle de un mois, au minimum*, entre l'administration de deux doses non toxiques, pour que ces doses ne se révèlent mortelles.

L'accumulation est donc un fait acquis : *il n'y a pas d'accoutumance.*

SYMPTÔMES GÉNÉRAUX DE L'INTOXICATION PAR VOIE GASTRIQUE :

A hautes doses, action plus marquée sur le cœur et la respiration ; à doses même moyennes, troubles intestinaux graves.

La sialorrhée est constante, ainsi que la diarrhée et les vomissements.

L'amaigrissement est de rigueur.

Quant aux yeux, la suppuration est moins nette que chez le cobaye ; elle se révèle néanmoins suffisante pour que l'on puisse bien l'attribuer au thallium; nous étudierons plus loin la nature de cette purulence.

Enfin l'épilation apparaît de 15 à 30 jours après le début du traitement, peu nette mais sans grand dommage, chez les rats traités en une fois; plus nette, mais parfois mortelle, chez ceux traités à 15 jours d'intervalle.

3° VOIE CUTANÉE.

Nous avons fait deux expériences :

Dans la première, nous frictionnons un rat moyen avec la pommade à 1 p. 30 qui nous a servi pour le cobaye.

Dans la deuxième, nous nous servons d'une pommade à 0,10 p. 30.

N°	Date	Poids	OBSERVATIONS
I	Le 23/7	150 gr.	Rien.
	24/7		Rien.
	25/7	130 gr.	Inappétence,
	26/7	105 gr.	Malade. Reste dans son coin; se déplace avec peine.
	27/7	90 gr.	Respire difficilement. Trouvé mort, souillé de déjections.

N°	Date	Poids	OBSERVATIONS
II	Le 23/7	135 gr.	Aucun symptôme jusqu'au 28.
	28/7	120 gr.	Inappétence.
	30/7	105 gr.	Un peu de diarrhée.
	1/8	95 gr.	
	4/8	90 gr.	Diarrhée profuse. Yeux purulents.
	9/8	70 gr.	Cœur et respiration très lents.
	12/8	70 gr.	Mort à 13 heures dans un état de grande faiblesse.

Le rat I ne met que 4 jours pour mourir, après une évolution rapide, dès l'instant où le cœur et les poumons sont atteints.

Le rat II résise 20 jours. Il meurt après les mêmes symptômes.

Ces deux expériences nous confirment les résultats obtenus sur le cobaye :

1° Rapidité et facilité d'absorption.

2° Signes d'intoxication identiques à ceux observés par voies gastrique ou hypodermique.

3° Le thallium appliqué sur la peau est capable d'amener la mort de l'animal avant l'apparition de toute action épilatoire.

Chiens

Nous avons fait deux essais :

l'un, par voie hypodermique ;

l'autre, par voie gastrique.

Devant les résultats très nets et concluants obtenus chez le cobaye et le rat par la voie cutanée, nous n'avons pas cru devoir renouveler sur le chien une expérience inutile.

1° VOIE GASTRIQUE.

Notre premier essai fut fait par voie gastrique, cette voie nous étant apparue dans les expériences précédentes comme la seule amenant des effets constants, donc démonstratifs.

La difficulté consiste à faire ingurgiter l'acétate de thallium au chien, animal méfiant par excellence. Après plusieurs essais infructueux d'incorporation à de la viande, nous le mélangeons en solution à du lait : le chien l'avale d'un trait. Nous allons dès lors suivre la marche de l'intoxication .

*Chien I. — 16 kilos. Ingestion de 0 gr. 128,
soit 0 gr. 008 par kilogramme.*

le 5/7 : Aucun vomissement de toute la journée. Le chien a bon appétit et mange avidement.

le 8/7 : Trouvé couché et de mauvaise humeur. Sa couche est souillée de déjections diarrhéiques, remontant à la nuit du 7 au 8.

le 9/7 : Ces troubles intestinaux ont disparu. L'animal est normal.

le 10/7 : Va tout à fait mieux.

Persuadés que cette dose est insuffisante, nous sommes prêts à lui en administrer une nouvelle lorsqu'il mis en défiance par la lenteur des intoxications précédentes, nous décidons de patienter quelque temps. Or voici les faits curieux qui suivent :

le 15/7 : Au matin, le chien est trouvé couché et refuse la viande cuite que nous lui présentons.

le 16/7 : Toujours malade. Ne mange rien ou presque. Boit un peu de lait.

le 17/7 : Refuse toute nourriture solide ou liquide.
Nous lui faisons absorber une tasse de lait. Il la vomit un quart d'heure après.

A 14 heures, le chien est trouvé en difficulté respiratoire : l'expiration est bruyante et brusque. Nous comptons 19 à 20 à la minute.

le 18/7 : A notre grand étonnement le chien semble aller mieux. Il boit un peu de lait.

le 19/7 : Nous sortons le chien dans le jardin et nous nous rendons compte d'une paralysie assez marquée du train arrière. Il ne pèse plus que 13 kg. 200, soit une perte de 2 kg. 800 en 14 jours.

le 21/7 : Toujours mal en train. Inappétence.

Nous remarquons que ses poils tombent sous la main : sa couche en est garnie.

le 23/7 : Ce symptôme s'accroît. Etat général stationnaire, semblant s'améliorer.

C'était bien mal interpréter ces faits, puisque le 25, à 8 heures du matin, le chien est trouvé agité d'étranges convulsions. Il étend alternativement ses pattes avant et arrière et les agite frénétiquement, tandis que sa tête se renverse. Sa gueule ouverte laisse écouler un liquide blanchâtre, écumeux. Cette crise dure trois minutes environ et laisse le chien exténué, incapable de se remettre sur ses pattes. Il titube à chaque essai et ne peut faire deux pas sans retomber lourdement à terre.

Vers les 9 h. 15, après une période de calme, où prédomine une très grande difficulté respiratoire, le chien s'agite à nouveau : une nouvelle

crise se déclare, de trois minutes environ ; elle laisse le chien couché, abattu, la tête seule relevée, ouvrant la gueule.

A 9 h. 25, c'est une troisième crise. C'est aussi la dernière. Le chien succombe après trois ou quatre grandes expirations, la tête complètement renversée en arrière, les pattes tendues et rigides.

Que penser de phases aussi « dramatiques » ?

1° Tout d'abord, nous avouons notre grande surprise de voir un chien de 16 kgs, en pleine santé, succomber en vingt jours, à une dose très faible de 128 milligrammes, soit 8 milligrammes par kilogramme.

2° Tandis que les cobayes et les rats, comme les grenouilles du reste, mouraient en quelque sorte d'épuisement, dans un état de faiblesse semblant leur interdire tout mouvement, le chien meurt après trois crises épileptiformes alternant, il est vrai, avec des périodes de lassitude extrême.

3° Dix-sept jours après l'absorption de la dose, le chien subit une épilation relative, mais suffisamment nette pour être mentionnée. Ce fait confirme nos résultats précédents : seule la dose diffère.

2° VOIE HYPODERMIQUE.

Chien II. — Poids : 12 kgs 800. Injection de 0 gr. 576, soit 0 gr. 045 par kilogramme.

le 16/7 : A 10 heures, l'injection est faite aux deux cuisses pour faciliter l'absorption.

A 11 heures : Le chien tourne en rond, en proie à une excitation passagère durant dix minutes environ.

A 13 h. 30 : Il mange de bon appétit, mais

A 13 h. 45 : Vomit une partie de son repas.

Quelques tremblement nerveux.

le 17/7 : Va mieux, mais inappétence marquée durant deux jours complets.

le 19/7 : L'appétit reprend un peu.

le 20/7 : Le chien va de mieux en mieux. Mais, mis en défiance par le chien I, nous l'observons quelques jours. Jusqu'au 25, apparemment, rien d'anormal.

le 25/7 : Nous constatons une paralysie prononcée du train arrière. La respiration se ralentit. Elle est accompagnée de grognements. Le chien est couché. L'œil gauche est légèrement purulent.

L'appétit est mauvais. Le lait absorbé est rendu un quart d'heure après.

le 26/7 : A 8 heures, le chien ne peut pas se tenir sur ses pattes. Nous comptons 10 de respiration et nous remarquons que l'expiration se fait en deux temps : un court et un plus long, bruyant, sifflant et s'accompagnant de contractions exagérées des muscles pectoraux.

Le chien a des selles diarrhéiques, composées de deux parties :

une partie jaune d'or mousseuse ;

une partie noirâtre, plus foncée.

A 14 heures, la respiration n'est plus que 7 à la minute. L'inspiration devient saccadée. Le cœur bat « au ralenti » 50 environ. Nous nous attendons à voir le chien mourir d'épuisement, lorsque vers les

16 h. 1/2, il s'étire brusquement et agite ses pattes : une crise absolument semblable à celle observée sur le chien I se déclare. Les symptômes sont peut-être un peu moins accentués, et le chien succombe à cette première et dernière crise, la gueule ouverte et bavarde.

Ce chien a donc succombé en 10 jours à une dose de 45 milligrammes par kilogramme. Il pèse à la mort 10 kgs 300 ; il a donc perdu 2 kgs 500.

Les symptômes observés sont identiques à ceux signalés pour le chien I : leur évolution est seulement plus rapide, la dose étant plus forte.

1° Tous deux ont succombé brusquement, à un moment où rien ne pouvait faire prévoir normalement leur mort. Le thallium semble donc laisser une période de répit, toute apparente du reste, qui pourrait faire croire à une guérison complète, si, en observant méticuleusement l'animal, on ne remarquait quelques signes de malaise : inquiétude du chien, apathie de sa part, appétit capricieux, énervement à certains moments, calme excessif à d'autres périodes.

2° Nous n'avons jamais observé ces crises nerveuses chez le cobaye. Tout au plus le cobaye III, mort après injection de 59 milligrammes de thallium, présentait-il quelques tremblements et quelques convulsions. Mais ces faits ne sont pas tellement contradictoires et nous prouvent que si le thallium produit une intoxication dans l'ensemble constante chez différents animaux, il se plaît parfois à manifester cet instinct d'irrégularité que nous avons déjà pu souligner quelquefois.

3° Sur le chien II, mort en 10 jours, nous n'avons jamais vu d'épilation. Ce fait concorde bien avec nos expériences précédentes qui nous ont montré la nécessité d'un intervalle de temps de 15 jours environ avant la constatation des premiers symptômes.

CORRÉLATION DES ACTIONS TOXIQUE ET ÉPILATOIRE DU THALLIUM

Connaissant d'une part les doses toxiques du thallium, déterminées d'après nos expériences précédentes, et d'autre part les résultats épilatoires tels que nous les avons obtenus et simplement mentionnés — l'étude de l'action épilatoire du thallium n'étant pas l'objet propre de ce travail — nous avons cru utile, dans un but pratique, de discuter, en nous aidant des conclusions de Buschke, la corrélation de ces deux ordres de fait :

1° le thallium peut-il être épilatoire sans être toxique ?

2° le thallium peut-il être toxique sans être épilatoire ?

Nous envisagerons successivement les trois voies d'absorption que nous avons expérimentées :

1° VOIE CUTANÉE. — Buschke, qui s'est occupé spécialement de la question de l'épilation par le thallium, conclut dans ses travaux à la contre-indication formelle de l'utilisation des pommades au thallium dans un but épilatoire local.

L'absorption d'un médicament par la peau est en effet variable d'un sujet à l'autre, de sorte que l'on ne peut déterminer d'avance aucune dose précise.

Nous avons vu que l'application régulière d'une pommade renfermant 0 gr. 75 p. 30 d'acétate de thallium est capable d'amener, en plus d'une alopecie, des troubles gastro-intestinaux et musculaires graves. De fait, Sabouraud, Max Joseph, Pulvermacher, Sainz, de Aja et Zuloaga ont abandonné tous essais dans ce sens. Buschke et Peiser, en 1922, n'ont pas été plus heureux. Nous lisons dans la *Presse Médicale*, avril 1928 : « Ayant appliqué 3 grammes de pommade à « 1 p. 1.000, trois jours de suite, dans un cas de « sycosis parasitaire de la barbe, ces auteurs ont bien « obtenu la chute des poils de la barbe, mais dans les « trois semaines suivantes, il se produisit en outre une « alopecie totale du cuir chevelu et il fallut attendre « six mois pour assister à une repousse complète. »

Il n'y a donc pas une action épilatoire locale de l'acétate de thallium et il ne semble pas que les poils d'une partie quelconque du corps humain puissent ainsi disparaître, sans que les cheveux eux-mêmes ne soient atteints. De plus, nos essais personnels sur le cobaye et le rat nous ont prouvé une action générale interne due au thallium administré par cette voie. N'en voilà-t-il pas assez pour condamner le thallium en tant qu'épilatoire local. Que les plus audacieux et les plus indifférents se souviennent de ce fait cité par A. Curci dans *Annali di chimica e di farmacologia*, 1896, t. 22. Curci relate le cas d'un homme qui s'étant appliqué pendant un mois environ une pommade au thallium sur la poitrine, fut pris subitement de malaises généraux et mourut en quelques jours, sans qu'on puisse attribuer sa mort à d'autres causes apparentes.

2° VOIE HYPODERMIQUE. — Buschke et Spitzer ont constaté, dans de nombreux exemples, que l'injection de thallium par voie sous-cutanée conduit à des résultats totalement inconstants, au point de vue épilatoire. « Au contraire, pour les animaux traités par injections, l'épilation fut beaucoup plus longue et les résultats furent inconstants. De plus, très vite apparaissaient les symptômes toxiques. La plupart des animaux mouraient rapidement, si l'on ne suspendait pas le traitement. » (*Medizi-Klin.*, 4 juin 1922).

Nous sommes heureux d'être arrivés dans nos essais au même résultat. Que ce soit chez le cobaye, le rat ou le chien, jamais nous n'avons observé, par cette voie hypodermique, d'épilation très nette. Sans doute, les animaux mourraient trop vite ; mais, même à faibles doses non toxiques, nous n'avons pas obtenu de résultats.

De fait, l'injection n'a jamais été pratiquée sur l'homme, dans un but épilatoire quelconque. C'est d'ailleurs très heureux, car il semble bien, d'après les données de l'expérimentation animale, qu'une action épilatoire, obtenue par cette voie, conduirait à peu près sûrement à une intoxication générale, pouvant laisser des lésions graves.

3° VOIE GASTRIQUE. — Il nous reste donc à envisager la voie gastrique et c'est bien là en effet que se sont concentrés tous les efforts de ceux qu'intéresse la question du thallium. Il est un fait acquis : c'est que le thallium, ingéré, est susceptible de déterminer une alopecie totale ou partielle. Sabouraud, le premier, en 1897, eut l'idée d'utiliser cette action élective du

thallium dans le traitement des teignes. Il obtint trois ou quatre guérisons par ce procédé: mais il eut de nombreux échecs; l'action épilatoire s'accompagnait d'une action toxique.

Les essais de Combemale, dans un but antisudoral, ne furent pas plus heureux: le thallium conduisait, outre l'alopecie, à des douleurs vives des membres inférieurs, de type polynévritique.

Ces deux essais sur l'homme ayant échoué, Buschke eut la grande sagesse d'entreprendre, avant d'aller plus loin, l'expérimentation animale.

Nous avons lu et traduit ses nombreux comptes rendus des résultats épilatoires obtenus par ingestion. D'après cet auteur (*Mediz. Klin.*, 4 juin 1922), le thallium mêlé à l'alimentation est susceptible de déterminer, vers le quinzième jour, une alopecie complète, n'épargnant que les poils sensoriels. La mort survient vers le dix-huitième jour, avec des signes d'entérite.

Sa technique consiste à arroser du pain blanc avec une solution à 0,10 p. 500 d'acétate de thallium, dont il prend 1 cc. pour les rats et 0 cc. 5 pour les souris. Chez des animaux encore *très jeunes*, et ceci est très important, il constate que l'épilation commence vers le dixième jour, de sorte qu'en quatre semaines, ces jeunes animaux sont d'une nudité complète. L'auteur affirme, dans cette expérience, que depuis trois mois ces animaux, entièrement nus, sont en excellente santé. Pour les animaux plus âgés, les résultats sont loin d'être aussi probants.

Nous nous serions inclinés devant de tels résultats,

si l'auteur n'avouait, en fin de compte, que des essais aussi merveilleux ne furent pas constants. Opérant sur des quantités énormes d'animaux, il a pu obtenir *quelques* résultats ; mais les insuccès ne furent pas rares et Buschke lui-même termine son compte rendu par ces mots que nous traduisons : « Malgré quoi, « même en dosant très exactement la nourriture, *des* « cas de mort sont inévitables, par de trop fortes « doses. D'autre part, les cas ne sont pas rares où, « malgré l'ingestion « énergique » de cete *nourri-* « ture, la chute des poils ne peut être obtenue. »

En face de tels résultats, qu'apportent de nouveau nos expériences ? Peu de choses, en réalité, si ce n'est une preuve de plus de l'irrégularité du thallium. Certes, nous avons obtenu plusieurs cas d'épilation partielle, mais jamais nous n'avons vu l'épilation complète. De plus, l'action épilatoire que nous avons observée a toujours été accompagnée de signes plus ou moins graves d'intoxication : amaigrissement, entérite. Si le cobaye XV a pu survivre à deux traitements administrés à un mois d'intervalle, il a tout de même manifesté des signes de malaise : son état général a été nettement troublé et... ses poils ne sont pas tous tombés !

Nous sommes donc obligés d'applaudir, avec réserve, aux résultats, pourtant si encourageants, que Cicero obtint en 1917 à Mexico, en reprenant sur une vaste échelle le traitement des teignes par l'acétate de thallium. Cicero, et plus tard Uruena, s'inspirèrent des travaux de Buschke et traitèrent *de très jeunes enfants*, à la dose rigoureusement pesée de 5 milligrammes par kilogramme pour ceux âgés de moins de

4 ans et de 7 milligrammes au-dessus de 4 ans. La dose est prise en une seule fois et la déglabration se produirait de 8 à 20 jours après. L'épilation du cuir chevelu, *sans être toujours complète*, serait en tout cas suffisante pour amener la chute des cheveux malades. La repousse commencerait au bout d'un mois et serait complète en trois mois. Les auteurs ne signalent ni récidives, ni alopecie permanente, ni accident sérieux.

Il y a pourtant une ombre à un si beau tableau. Et de fait, après l'imitation de cette technique dans tous les pays où elle semblait s'imposer par suite de la rareté des installations radiothérapiques et du grand nombre de teigneux, comme en Russie et au Mexique, certains, comme Dostrowsky, Divella et Buschke lui-même, qui expérimenta la méthode, signalèrent quelques accidents : en particulier des douleurs musculaires assez vives, une albuminurie passagère et des érythèmes fugaces. Le traitement ne semble donc pas absolument sûr et sans danger. Et sans vouloir pénétrer dans le domaine de la Médecine, ne devons-nous pas signaler consciencieusement les faits que nous avons observés et qui nous ont montré le thallium éminemment toxique à des doses infimes, 8 milligrammes par kilogramme pour le chien ! Sans doute le traitement est réservé à l'enfant et Buschke a pu établir que la dose épilatoire est beaucoup plus éloignée de la dose toxique chez les jeunes sujets que chez les plus âgés. Sans doute, on utilise un produit parfaitement pur et d'une efficacité supposée constante. Mais, malgré toutes ces précautions, ne serait-ce pas jouer avec une arme dangereuse que de vouloir généraliser l'application du thallium ?

Chez un enfant intoxiqué par une faible erreur de dosage, Peter a pu remarquer une paralysie flasque, avec quelques mouvements involontaires ; une polynévrite (déjà signalée par Vassaux) apparut dès le premier jour dans les membres inférieurs ; elle était accompagnée de douleurs abdominales et de vomissements. L'enfant subit un amaigrissement considérable.

Enfin, il n'est pas jusqu'au crime, que la haute toxicité du thallium n'ait pu servir !

Dans le *Wien. Klini. Woch.*, 30 juil. 1927, Kaps signale l'intoxication criminelle d'un adulte par une « mort aux rats » renfermant 2 grammes 50 p. 100 d'acétate de thallium. Ce poison avait été mélangé à la nourriture.

« L'intoxication évolua en trois phases :

« Dans une première, ce furent les phénomènes
« gastro-intestinaux qui dominèrent.

« Dans une deuxième, au bout de deux semaines,
« se produisit l'alopecie, accompagnée de dermatite
« suppurée de la face ; en même temps apparut la
« polynévrite des membres inférieurs. Enfin la phase
« terminale fut marquée par les signes de défaillance
« du cœur, du foie et des reins. »

Nous envisagerons maintenant les ravages que le thallium cause dans un organisme durant son séjour plus ou moins prolongé.

CHAPITRE II

Action sur l'organisme

L'action lente du thallium sur l'organisme ne nous a pas permis de déceler, à l'autopsie, de lésions très nettes sur les animaux intoxiqués par des doses massives, amenant la mort en deux ou trois jours. Par contre, les animaux et en particulier les cobayes « nourris » au thallium pendant plus de deux mois, nous ont fourni à leur mort un champ d'expérience fort intéressant.

A. — Lésions vues à l'autopsie

I. — GRENOUILLES.

La première chose qui frappe, à l'ouverture du cadavre, est la présence dans le réseau si fin des mailles pulmonaires, de petites lésions hémorragiques nettes.

Le poumon ne présente plus son aspect grisâtre habituel : il est marbré de minces filets rouges.

Cette lésion se retrouve sur les grenouilles traitées par ingestion ou injection. L'action curieuse sur la respiration, que nous avons signalée en son temps, nous explique en partie ces foyers hémorragiques.

Ces mêmes foyers se retrouvent dans *le tube digestif* des grenouilles intoxiquées par voie gastrique. L'estomac lui-même ne présente rien d'anormal, mais la région mésentérique est finement marbrée de rouge.

Le foie est congestionné, plus rouge qu'un foie normal.

Les reins ont perdu leur coloration rosée normale, ils sont marbrés de taches brunes ; mais nous ne pouvons faire d'observations précises.

Le cœur est gros, peut-être un peu dur, gorgé d'un sang noir.

En résumé, retenons : les foyers hémorragiques dans *le poumon et le mésentère*, avec prédominance de ces derniers chez les grenouilles intoxiquées par voie gastrique.

II. — COBAYES, RATS ET CHIENS.

1° *Voie hydermique*. — Nous avons vainement cherché, dans la région piquée, une irritation quelconque, pouvant faire croire à une action caustique du thallium. Il n'y a, à l'autopsie, aucune inflammation locale.

Le cœur est gros, rempli d'un sang noir, épais, coagulé.

Les poumons sont très nettement congestionnés,

presque sanguinolents, surtout à la base. L'exemple le plus typique nous a été fourni par le chien II, dont les poumons, d'un beau rouge rubis, marbrés de quelques scléroses, étaient le siège d'une très forte congestion.

Le foie est congestionné sur les bords, où il est presque noir, ainsi que dans la région de la vésicule biliaire.

La rate présente les mêmes symptômes.

Les reins semblent fortement atteints. La coloration normale a fait place à une coloration grisâtre, plus ou moins bariolée de bandes noires. En coupe : la zone corticale se montre plus foncée que dans un rein sain. *De tels reins hyperhémisés* sont, sans doute, le siège de *néphrite*.

Le tube digestif, de prime abord ne semble pas atteint. Il faut le suivre avec attention sur toute sa longueur pour relever, rarement, quelques petites lésions hémorragiques ; par contre, il est le siège de fermentations intenses : l'autopsie est pourtant pratiquée de suite après la mort. La diarrhée que présentait le cobaye avant sa mort est sans doute le fait de ce début d'entérite.

Les organes sexuels sont irrités. Les testicules sont gros et enflammés.

En résumé : grande congestion des poumons et des reins ainsi que du foie. Il est à remarquer que souvent un seul rein est atteint, apparemment du moins. L'autre semble normal.

2° *Voie gastrique*. — Les lésions sont sensiblement identiques chez les cobayes morts rapidement. Ceux

intoxiqués à doses faibles et répétées ont présenté *des néphrites nettes*. Ex. : le cobaye XIII nous a permis de voir des *reins* brun foncé, un peu gras, marbrés de taches noirâtres.

La vessie ponctionnée nous a livré une *urine franchement rouge*, dans laquelle la présence de fortes quantités de sang ne pouvait être discutée. Le cobaye XII nous a révélé les mêmes lésions, mais l'urine était moins rouge, teintée de rose seulement.

Il semble donc que l'intoxication par voie gastrique amène une néphrite plus accentuée que l'intoxication par voie hypodermique.

Le foie, chez les cobayes et rats, morts à longue échéance, est friable et s'étire en lambeaux sous les mors d'une pince.

Quant à l'*intestin*, il est nettement le siège de graves irritations. Les vaisseaux sont injectés, dans la partie médiane spécialement. Fendu dans sa longueur, il nous livre un résidu noirâtre et visqueux donnant les *réactions du sang*.

L'*estomac* ne présente rien d'apparent.

3° Voie cutanée. — Le thallium absorbé par la peau cause les mêmes lésions qu'ingéré par la bouche. Voilà donc bien la preuve qu'il n'y a pas une action cutanée locale, mais une action générale par voie interne, expliquant la généralisation fréquente des effets topiques des pommades au thallium. Et, de fait, les poumons, les reins et le foie sont atteints dans les mêmes conditions que précédemment.

Quelle est donc cette voie interne que le thallium emprunte pour causer de pareils ravages ?

B. — Action physiologique

Buschke et ses collaborateurs, dans leur étude si complète de l'action épilatoire du thallium, ont montré clairement que l'action de ce métal s'exerce *par l'intermédiaire du système nerveux sympathique*.

Ils ont constaté, en effet, que le thallium provoque une alopecie générale englobant tous les poils, sauf les poils sensoriels, les « Sinneshaaren ». Or ce fait curieux vient précisément d'une différence d'innervation entre ces « Sinneshaaren » et les autres poils ou « Haarkleid », comme ils sont désignés. Les « Haarkleid » sont sous la dépendance du système sympathique, tandis que les « Sinneshaaren » relèvent des nerfs craniens, Facialis, Trigonimus ou Ulmario. De même, au cours de l'épilation, la queue du sourcil tombe quelquefois, mais les cils et la partie interne des sourcils ne sont jamais atteints. Buschke et après lui Virchow attribuent cette dissociation aux domaines respectifs des nerfs craniens et du sympathique.

A côté de cette action épilatoire élective, Buschke et Peiser ont établi, dans des recherches basées sur des expériences de nombreuses années, que chez les animaux traités, il se produit également toute une série d'autres troubles semblant indiquer *une détérioration du système endocrinien*.

Ils remarquèrent, par exemple, des arrêts de croissance du squelette chez de jeunes souris et des troubles de l'ostéogénèse absolument analogues au rachitisme.

Ils observèrent également un arrêt du développement génital et des cas de cataracte assez fréquents. D'autres animaux manifestaient de l'impuissance. Chez les têtards, Buschke put constater un ralentissement marqué et parfois un arrêt complet dans leur croissance et leurs métamorphoses.

Spitzer a pu déceler des troubles analogues de croissance chez des petits allaités par des femelles intoxiquées. Erhardt, qui a étudié la question, signale pourtant que la quantité de thallium passant dans le lait est minime.

De pareilles lésions du système endocrinien s'expliquent facilement par l'action du thallium sur le sympathique. Nous avons signalé l'action sur les organes génitaux et nous avons montré une inflammation testiculaire. Buschke a pratiqué des coupes histologiques de testicules d'animaux morts à longue échéance: il a constaté une dégénérescence très nette. Il n'est pas jusqu'aux capsules surrénales qui ne cessent leur fonction : l'adrénaline disparaît au fur et à mesure de l'intoxication.

L'action épilatoire, comme l'action toxique, semblent donc s'exercer par l'intermédiaire du sympathique. Cette interprétation de l'action physiologique trouve sa confirmation dans le ralentissement, que nous avons observé, des battements cardiaques et du rythme respiratoire. Nous aurions voulu montrer par des injections intraveineuses et des graphiques correspondants, l'action nette observée sur la respiration. Malheureusement, l'intoxication, même par voie veineuse, est lente et les troubles respiratoires n'évoluent

pas en quelques minutes : tout enregistrement est rendu impossible.

Ce sont les chiens qui, dans nos expériences, ont subi le plus nettement ce ralentissement. De 30 à la minute, les mouvements respiratoires passent à 10 à peine. Les inspirations deviennent longues, plaintives et accompagnées de tremblements nerveux. Les expirations sont saccadées, bruyantes. L'animal semble mal à l'aise et cherche une position qui lui permettra de mieux respirer. L'administration d'O n'arrête en rien le cours impitoyable de l'intoxication : il ne s'agit donc pas d'asphyxie, mais d'arrêt mécanique de la respiration.

Les battements cardiaques sont en même temps ralentis, et il faut voir là, sans doute, une action, commune à tous les métaux, sur les fibres musculaires du cœur. Il est un fait constaté : c'est que les battements cardiaques et les mouvements respiratoires sont arrêtés en même temps ; mais cette action n'est pas immédiate, dans les conditions normales de l'expérimentation physiologique.

C. — Modifications sanguines dues au thallium

A. Seitz, dans le *Klin. Woch*, tome IX, n° 4, 25 janv. 1930, donne le résultat de ses études sur la modification, due au thallium, des éléments sanguins.

L'injection intraveineuse de 0 cc. 2 d'une solution à 1 % de thallium détermine chez le lapin une augmen-

tation des lymphocytes, des polychromatophiles ou hématies basophiles et des hématies qui prennent la coloration vitale. Mais on ne constate jamais de dégénérescence granuleuse, donc de granulocytes, comme on en trouve dans l'empoisonnement chronique par le plomb, où leur présence serait d'ailleurs particulièrement importante, puisqu'on les trouve à un moment où les symptômes cliniques ne se sont pas encore manifestés.

Par application du thallium en pommade, on observe de la polychromasie, mais pas de granulocytes, aussi bien chez le cobaye que chez le lapin.

Enfin, par pulvérisations de solutions de thallium, des modifications analogues sont observées : il n'y a pas de basophilie, comme avec le plomb employé dans les mêmes conditions.

Ces modifications sanguines nous ont porté à examiner plus attentivement les sécrétions purulentes, observées dans les yeux, au cours de l'intoxication. L'examen microscopique nous a confirmé l'hypothèse de la présence de *pus*. Nous avons pu déceler l'existence presque exclusive de leucocytes polynucléaires neutrophiles, accompagnés de rares formes intermédiaires entre les mono et les polynucléaires. Le microscope les montre en état de dégénérescence, ayant un aspect vitreux et remplis de granulations graisseuses.

Le thallium semble donc être à la base d'une *prolifération anormale de leucocytes polynucléaires*.

D.— Modifications urinaires dues au thallium

Nous avons opéré les dosages sur le chien II, mort en 10 jours d'une injection de 45 milligrammes par kilogramme.

Les urines de ce chien sont examinées durant quatre jours avant l'injection. L'animal est soumis, autant que possible, au même régime : mais il est évident que l'appétit capricieux et même l'inappétence totale amènent un état de jeûne susceptible de provoquer, à lui seul, des modifications dans la composition de l'urine.

Nous n'attacherons donc une importance réelle qu'aux éléments anormaux ; quant aux éléments normaux, nous en déduirons seulement les tendances de variation.

1° ÉLÉMENTS ANORMAUX :

1° La présence d'*albumine* est constaté le 3^e jour après l'injection, et va croissant régulièrement jusqu'à la mort.

Nous remarquons les 4^e, 5^e et 6^e jours la présence de pseudo-albumine.

2° *Le sang* apparaît dans l'urine dans les deux derniers jours de l'intoxication. L'urine n'est pas toujours rouge, mais elle renferme des hématies, se présentant au microscope sous l'aspect d'anneaux transparents, à double contour, ce qui semble fixer l'origine rénale de cette hématurie.

Si nous rapprochons ces résultats des observations

faites sur le cobaye XIII, dont la vessie à la mort était pleine d'une urine franchement rouge, et sur le cobaye XII, présentant la même particularité, un peu moins accentuée ; si nous nous rappelons de plus que les reins ont été décelés à l'autopsie porteurs de lésions profondes et constantes, ces syndromes ne peuvent laisser de doute sur l'existence d'une *néphrite aiguë*.

3° Nous avons aussi constaté la présence de *pus*. La vessie du chien II, mort sans uriner, a été trouvée remplie d'urine trouble, laissant déposer très rapidement une hauteur anormale de sédiments. Ces sédiments contenaient les éléments du *pus*.

4° Nous n'avons jamais trouvé de substance réduisant la liqueur de Fehling.

2° ÉLÉMENTS NORMAUX :

Les chiffres donnés dans le tableau ci-dessous sont rapportés au litre. Il est en effet très difficile, pour ne pas dire impossible, de mesurer le volume par 24 heures.

Les dosages sont faits avec les mêmes solutions, avant et pendant l'intoxication.

1° L'acidité de l'urine semble augmenter vers le cinquième jour, de même que la somme NH^3 + acides aminés, ce qui indique un état de légère acidose, peut-être dû en partie à l'acide acétique de l'acétate de thallium, entraînant un relèvement du taux de l'ammoniaque.

2° L'urée baisse dans de grandes proportions. C'est normal : un organisme qui ne mange pas, brûle d'abord ses albumines de réserve (légère augmenta-

tion de l'urée les 4^e et 5^e jour), puis n'élimine ensuite que les rares qu'il absorbe. On ne pourrait donc tirer qu'une conclusion très restreinte de cette diminution de l'urée, si l'on ne voyait en même temps l'acide urique augmenter. Or, il est admis qu'une partie de l'acide urique formé dans l'économie est transformé en urée dans le foie, de sorte qu'une lésion de cet

Jours suivant l'injec- tion	Acidité apparente	Acidité réelle	N H ³ + Acides aminés	Urée (hypobro- mite)	Acide urique	Albumine	Sang	Pas
Avant l'injection	0,48	1,25	0,54	13,50	0,73	0	0	0
1 ^{er} jour..	0,50	1,25	0,49	12,75	0,82	0	0	0
2 ^e — ..	0,50	1,43	0,62	14,05	0,70	traces	0	0
3 ^e — ..	0,63	2,05	0,80	16,30	0,63	0,80	0	0
4 ^e — ..	0,84	2,05	0,62	17,05	0,98	1,50	0	traces
5 ^e — ..						1,50		
6 ^e — ..	0,97	1,90	0,70	13,50	1,25	2,10	0	+
7 ^e — ..				10,25	1,20			
8 ^e — ..				9,37	1,53			
9 ^e — ..	0,72	1,82	0,50	5,04	1,78	2,40	+	+
10 ^e — ..	0,75	1,68	0,62	7,56	1,28	2,45	+	+

organe, cause d'un mauvais fonctionnement de la cellule hépatique, peut entraîner dans l'urine un excès d'acide urique et une diminution de l'urée. C'est ce que nous observons ici, et comme notre chien n'absorbe presque pas de viande — ce qui pourrait expliquer l'excès d'acide urique — nous pouvons supposer que ces variations sont le signe d'une *certain dégénérescence de la fonction hépatique* : les lésions vues à l'autopsie confirment cette hypothèse.

CHAPITRE III

Localisation et élimination du thallium

Les conditions de l'élimination du thallium sont très mal connues. De même sa localisation ne nous semble pas avoir été l'objet de recherches précises.

Or le thallium étant toxique à doses faibles mais répétées et par conséquent s'accumulant dans l'organisme, cette élimination doit jouer un grand rôle.

Nous nous efforçons ici de déterminer :

- 1° Si le thallium se localise dans certains organes ;
- 2° Si le thallium est éliminé en nature et dans quelles conditions ?

1. — Localisation du thallium

Nos recherches ont porté sur le foie, les reins, le cœur, les poumons et le tube digestif du chien II, mort en 10 jours d'une injection de 45 milligrammes par kilogramme, soit 0 gr. 576.

La destruction de la matière organique a été faite par la méthode azoto-sulfurique de Denigès. Cette méthode, longue et pénible, a le grand avantage de fournir, après une destruction totale, un liquide incolore ou très faiblement teinté. C'est pourquoi nous lui avons donné la préférence.

Dans la liqueur ainsi obtenue, on procède à la séparation du thallium telle que nous l'avons indiquée ; l'on obtient un liquide incolore dans lequel les réactions et le dosage peuvent être facilement opérés.

1° LE FOIE. — Liquide d'extraction de 150 grammes de foie.

A. *Dépôt* : Thallium : Néant.

Le sulfate de thallium étant un peu soluble dans l'eau : 1 p. 30 environ, nous ne sommes pas étonnés de le trouver plutôt en solution dans le liquide surnageant que dans le dépôt blanchâtre du liquide d'extraction.

B. *Liquide de séparation* :

+ IK : précipité jaune.

Dosage : 0 gr. 00635 de thallium par la méthode de Prostz.

0 gr. 005 par la méthode manganimétrique.

2° LES REINS. — Liquide d'extraction de 100 grammes de reins.

A. *Dépôt* : Thallium : Néant.

B. *Liquide de séparation* :

+ IK : précipité.

Dosage : méthode de Prostz : 0 gr. 00347.

méthode au MnO^4K : 0 gr. 003.

3° LES POUMONS. — Liquide d'extraction de 100 grammes de poumons.

A. *Dépôt* : Thallium : Néant.

B. *Liquide de séparation* :

+ IK : précipité abondant.

Dosage : méthode de Prostz : 0 gr. 00914.

méthode au MnO^4K : 0,009.

4° LE CŒUR. — Liquide d'extraction de 100 grammes de cœur, débarrassé des caillots de sang.

A. *Dépôt* : Thallium : Néant.

B. *Liquide de séparation* :

+ IK : louche imperceptible.

Dosage : impossible.

A la flamme on décèle des traces de thallium.

5° LES INTESTINS. — Liquide d'extraction de 150 grammes d'intestin.

A. *Dépôt* : Thallium : Néant.

B. *Liquide de séparation* : + IK : rien.

Flamme : très légèrement verdâtre.

Donc, *traces de thallium*.

6° L'ESTOMAC. — Toutes réactions négatives.

7° LE SANG. — Liquide d'extraction de 65 grammes de sang, recueilli en gros caillots dans le cœur et les gros vaisseaux.

A. *Dépôt* : Thallium : Néant.

B. *Liquide de séparation* : + IK : louche.

Flamme : coloration verte.

Dosage : méthode de Prostz : 0 gr. 00091.

méthode au MnO^4K : impossible.

Frappé par les faibles quantités de thallium retrouvées, il est vrai, un peu partout, nous avons recherché plus spécialement le métal dans les tissus, muscles compris, voisins immédiats de la région injectée.

Nous traitons un échantillon de 200 grammes, comme ci-dessus, et nous trouvons :

+ *IK* : précipité abondant.

Dosage : par MnO^4K : 0 gramme 0125.

Nous retrouvons donc 1 centigramme 25 de thallium dix jours après l'injection. Or nous ne pouvons pas supposer que cette même proportion se retrouve dans tous les tissus, sinon nous totaliserons un chiffre supérieur à la dose injectée ! Il faut donc admettre que le thallium s'absorbe très lentement, et se répand de même dans l'organisme. Cela nous explique l'action lente du thallium, même à doses massives et la toxicité relativement plus forte des doses faibles et répétées, s'absorbant plus vite par la voie hypodermique.

Pour compléter ces résultats, nous devons signaler les recherches de H.-R. Olivier, qui a montré, par simple examen spectroscopique la présence du thallium dans la peau de rats intoxiqués, et celles non moins originales de Pasini qui a cherché le thallium dans les cheveux de teigneux traités au thallium : ce qui semble démontrer, une fois de plus, l'action généralisée du thallium qui ne se fixe pas électivement sur le follicule pileux, mais se répand lentement dans tout l'organisme et s'y localise un peu partout, sans affinité marquée pour un organe quelconque.

2. — Elimination du thallium

Devant la sialorrhée abondante observée chez nos divers animaux, nous avons pensé à rechercher le thallium dans les écoulements salivaires. Nous n'avons obtenu aucun résultat positif, n'ayant pu recueillir suffisamment de liquide pour opérer une recherche même approximative.

Nous nous sommes donc bornés à la recherche du thallium dans les urines et dans les fèces.

I. — *Dans l'urine*

1° URINE DU CHIEN II, INTOXiqué PAR 0GR. 576 DE THALLIUM ET MORT EN DIX JOURS.

Méthodes de recherches. — Nous avons essayé la recherche directe du thallium dans l'urine, par la réaction caractéristique de ce métal avec l'iodure de potassium. Ces essais ont été positifs et nous avons constaté, par des expériences faites avant l'injection, sur l'urine du chien, à laquelle nous mélangions des doses décroissantes d'acétate de thallium, que cette réaction est encore sensible dans une urine renfermant environ 0 gr. 15 de thallium par litre.

Cette méthode nous a rendu de grands services. Elle nous a permis de déceler le thallium dans l'urine et nous a aidés dans son dosage.

Voici nos observations:

le 1 ^{er} jour, thallium:	néant
le 2° — — —	—
le 3° — — —	0 gr. 010
le 4° — — —	0 gr. 010
le 5° — — —	0 gr. 012
le 6° — — —	0 gr. 017
le 7° — — —	0 gr. 016
le 8° — — —	0 gr. 017
le 9° — — —	0 gr. 019
le 10° — — —	0 gr. 015

Total.... 0 gr. 116

Le thallium apparaît donc le troisième jour dans l'urine, où il peut être dosé. L'élimination est lente et faible, puisqu'en dix jours le chien n'a éliminé que 0 gr. 116 de thallium pour 0 gr. 576 injecté.

2° URINE DU COBAYE XIII, MORT EN TROIS JOURS, DE 91 MILLIGRAMMES DE THALLIUM, ADMINISTRÉS EN DEUX FOIS.

Ce cobaye meurt sans uriner. Nous ponctionnons sa vessie, à l'autopsie; nous recueillons 4 à 5 cmc. d'urine.

Réaction: IK: positive.

Dosage: impossible, vu la faible quantité d'urine.

3° URINE DU COBAYE, MORT EN QUINZE JOURS, DES SUITES DE FRICTION AVEC UNE POMMADE A 1 P. 30 DE THALLIUM.

L'urine trouble et teintée de rose, est soumise aux réactions.

Réaction: IK: très nettement positive, abondant précipité.

Dosage: impossible.

L'élimination semble donc abondante quinze jours après l'administration du thallium, mais elle est loin d'être complète. Ainsi s'appliquent les cas de mort que nous avons remarqués chez des cobayes traités à quinze jours d'intervalle. Nos expériences nous ont montré que l'intervalle d'un mois est nécessaire pour que l'absorption de deux doses un peu inférieures à la dose toxique ne soit pas mortelle. Nous pouvons donc dire que *l'élimination est échelonnée sur un mois environ, à doses faibles et non croissantes.*

II. — *Dans le fèces*

Nous opérons la recherche par calcination, à l'aide du nitrate de K et action de SO^4H^2 étendu sur les oxyde et carbonate thalleux ainsi obtenus.

Le thallium est décelé le quatrième jour dans les fèces d'un chien intoxiqué par 0 gr. 576 de thallium et mort en dix jours. La recherche faite sur le résidu noirâtre, trouvé à l'autopsie, est également positive.

Le chien I, intoxiqué par voie gastrique, nous a permis également de démontrer la présence de thallium dans les fèces: ce chien n'avait pourtant absorbé que 0 gr. 128.

Nous pouvons donc conclure que si le thallium s'élimine par les fèces, cette voie d'élimination ne semble pas être aussi importante, quoique aussi régulière, que la voie urinaire, où nous décelons le thallium à doses faibles, mais constantes, dès le troisième jour de l'intoxication.

Conclusions

I. — L'expérimentation animale du thallium ne permet pas de conclure à l'obtention certaine d'une action épilatoire qui ne soit en outre dénuée de tous symptômes évidents d'intoxication:

Par la voie cutanée, l'application d'une pommade à 1 p. 30 d'acétate de thallium provoque la mort du cobaye en quinze jours;

Par la voie hypodermique, les résultats épilatoires sont totalement inconstants; bien souvent la mort arrive avant leur manifestation.

Seule, la voie gastrique est susceptible d'amener une épilation partielle constante (nous ne l'avons jamais obtenue complète) en une quinzaine de jours environ. Mais cette action épilatoire est toujours accompagnée d'amaigrissement et de troubles intestinaux. Parfois la mort survient: un chien de 16 kilogrammes succombe à la dose très faible de 8 milligrammes par kilog!

II. — *Le thallium est donc irrégulier*, dans ses manifestations toxique et épilatoire. En nous tenant à

une moyenne générale, basée sur de nombreux essais, nous établirons ainsi les limites les plus constantes des doses toxiques, *pour les animaux à sang chaud*.

	Doses toxiques par kg. en Tl			
	en 1 fois	mort en	en plusieurs fois espacées de 15 jours au moins	mort en
Voie hypodermique...	25 à 30 mmgs.	2 jours	12 à 15 mmgs.	1 ou 2 mois
Voie gastrique.....	60 à 80 —	id.	25 à 35 —	id.

L'intoxication est toujours lente; à une longue période de répit succède une mort brusque, au moment le plus imprévu: c'est une « *intoxication à retardement* ».

La haute toxicité des faibles doses, espacées de quinze jours au moins, s'explique par une *élimination faible et lente, s'échelonnant sur un mois environ*.

Les grenouilles sont beaucoup moins sensibles: les doses léthales varient entre 0 gr. 40 et 0 gr. 60 par voie hypodermique, et 0 gr. 80 à 1 gramme par voie gastrique, en acétate de thallium par kilogramme.

III. — *Sur aucun animal en expérience nous n'avons jamais constaté d'accoutumance.*

IV. — *Les symptômes d'intoxication se résument ainsi:*

Grande inappétence, amaigrissement rapide et considérable, sialorrhée constante, de même que diarrhées et vomissements, grande faiblesse musculaire,

paralyisie du train arrière; dans certains cas, phénomènes convulsifs alternant avec des périodes d'anéantissement complet. Ralentissement constant des battements cardiaques et des mouvements respiratoires, surtout dans les dernières heures précédant la mort. Presque toujours yeux enduits d'une sécrétion blanchâtre renfermant tous les éléments du pus.

V. — *A l'autopsie*, nous constatons:

Congestion très forte des poumons, moins nette pour les reins et le foie. Foyers hémorragiques dans le mésentère et l'intestin, surtout chez les sujets traités par ingestion.

VI. — *L'action physiologique du thallium* se résume en une atteinte du système nerveux *sympathique*, influençant à son tour le système *endocrinien*. Il ne semble pas que les pommades au thallium aient une action topique locale, distincte de cette action physiologique; l'alopecie générale, qui s'ensuit presque toujours, relève, elle aussi, de l'influence du thallium sur le sympathique.

VII. — *La fixation du thallium* s'opère un peu partout, dans le foie, les poumons, le cœur, le sang et les reins, mais à doses infimes. *Il s'absorbe lentement et semble se localiser dans les muscles* où nous le retrouvons après la mort.

VIII. — *L'urine* subit de profondes variations.

La présence d'*albumine* est constante. *Le sang* apparaît dans l'intoxication prolongée, de même que le *pus*.

Quant aux éléments normaux, il se produit *une augmentation de l'acidité et de la somme NH^3 + acides aminés*, traduisant un état d'acidose. L'acide urique augmente et l'urée diminue; c'est le fait de tout organisme à jeun; c'est peut-être aussi le fait d'une lésion hépatique.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
BARRAL.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 8 Novembre 1930.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- BARRAL (E.). — *Précis d'analyse chimique qualitative*, p. 193.
- BERNSTEIN (W.-G.). — *Mediz. Klin.*, 2 décembre 1927, p. 1854.
- BLACKKE (J.). — *Comptes rendus Académie des Sciences*, CXI, p. 57.
- BUSCHKE (A.). — *Berl. Klin. Woch.*, 28 décembre 1900, n° 53, p. 1235.
- BUSCHKE (A.) et JACOBSON (F.). — *Deutsche. Mediz. Woch.*, 30 juin 1922, p. 859.
- BUSCHKE (A.) et LANGER (E.). — *Therapie der Gegenwart*, août 1927, p. 352.
- BUSCHKE (A.), LANGER (E.) et PEISER (B.). — *Dermat. Woch.*, 3 juillet 1926, p. 971.
- BUSCHKE (A.), LANGER (E.) et SCHAYER (L.). — *Münch. Mediz. Woch.*, 14 mai 1926, p. 815.
- BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — *Dermat. Woch.*, 13 mai 1922, p. 443.
- *Dermat. Woch.*, 2 décembre 1922, p. 1181.
- *Mediz. Klin.*, 4 juin 1922, p. 731.
- *Klin. Woch.*, 13 mai 1922, p. 995.
- *Klin. Woch.*, N° 44, 1925, p. 2444.

- BUSCHKE (A.), PEISER (B.) et KLOPSTOCK (E.). —
Deutsche. Mediz. Woch., 10 septembre 1926,
p. 1150.
- COMBEMALE. — *Communication Acad. de Méd.*, 2 fé-
vrier 1898.
- *Echo Médical du Nord*, 27 février 1898.
- *Bulletin Acad. de Méd.*, 22 février 1898.
- CURCI. — *Annali di chimica e di farmacologia*, Milan,
1896, 4^e Série, XXII, p. 395, 441 et 481.
- DOSTROWSKY. — *Dermat. Woch.*, 5 juin 1927, p. 729.
- FELDEN (B.-F.). — *Arch. of dermat. and Syphil.*, fé-
vrier 1928, p. 182.
- FREMY. — *Encyclopédie chimique*, 1885, tome III,
p. 325.
- GIOVANNINI. — *Dermat. Zeitsch.*, 1899, p. 695.
- GRANDEAU. — *Journal de l'Anatomie et de la Physio-
logie*, I, 4 juillet 1864, p. 384.
- HENOCQUE et HAYEM. — *Compte rendu Soc. de Bio-
logie*, 1874, 26, p. 183.
- HUCHARD. — *Commun. Acad. de Méd. Rapport*, 17
mai 1898.
- JEANSELME (E.). — *Annales de dermatologie et syphi-
ligraphie*, Paris, 1898, Série 3, vol. IX, p. 999.
- KAPS (L.). — *Wien. klin. Woch.*, 30 juillet 1927.
- KLEINMANN (H.). — *Mediz. Klin.*, 17 novembre 1926,
p. 1731.
- *Dermat. Woch.*, 9 avril 1927, p. 493.
- *Dermat. Zeitsch.*, juin 1927, p. 435.
- LAMY. — *Comptes rendus Ac. des Sciences*, LVII,
p. 422, 1863.
- *Journal Pharmacie et Chimie*, t. 43, p. 285,
1863.

- *Archives générales de Médecine*, II, 6^e série, p. 507, 1863.
- LEWIN. — *Traité de Toxicologie*, 1903, p. 356.
- LUCK. — *Beiträge zur Wirkung des Thalliums*, Th. de Dorpart, 1891.
- MARMÉ. — *Gottingische gelehrte Anzeigen*, 1867, II, p. 367.
- MOUZON (J.). — *Presse Médicale*, A, 1928, p. 484.
- MUNCH. — *J. amér. pharm. Assoc.*, 1928, 17, p. 1086.
- OLIVIER (H.-R.). — *C. R. Soc. Biologie*, 22 janvier 1927, t. XCVI, p. 164.
- PASINI. — *Dermat. Woch.*, 13 novembre 1926, p. 1683.
- PAULET. — *C. R. Acad. Sciences*, LVII, p. 494.
- PETER (G.). — *Arch. für dermat. und Syphil.*, CL, 1^{er} juillet 1926, p. 438.
- 3^e Congrès dermat. et syphil. de langue française, Bruxelles, juillet 1926.
- POZZI et COURTADE. — *Gazette médicale de Paris*, 1884, p. 147.
- PROSTZ. — *Zeits. analyt. chemie*, 1928, t. 73, p. 401 à 404.
- REDLICH (F.). — *Gesellsch. der Aertzte in Wien*, 20 mai 1927.
- RABUTEAU. — *Gazette hebdomadaire de médecine*, 1874, p. 293.
- *Journal de Thérapeutique*, 1^{er} février 1883, p. 122.
- *Traité élémentaire thérapeutique et pharmacologie*, 1884, p. 173.
- *Comptes rendus Soc. de Biologie*, 1874, 26, p. 183.

SABOURAUD (R.). — *Entretiens dermatologiques*, Série nouvelle, II, Paris, 1924, p. 50.

— *Rapport Soc. dermat. et Syphiligr.*, 10 janvier 1929.

SPITZER (R.). — *Deutsche med. Woch.*, 5 mai 1922, p. 614.

STADION. — Cité par Lück, in *Th. de Dorpart*, 1891.

VASSAUX (L.). — *Thèse de Paris*, 1898. « L'acétate de thallium en thérapeutique ».

VON KUNKEL. — *Handbuch der Toxicologie*, p. 188.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
PREMIÈRE PARTIE. — Etude chimique du thallium et de l'acétate de protoxyde de thallium.	15
DEUXIÈME PARTIE. — Etude toxicologique du thallium, de l'acétate de protoxyde de thallium.	29
<i>Chap. I.</i> — Détermination des doses toxiques	29
<i>Chap. II.</i> — Action sur l'organisme....	66
<i>Chap. III.</i> — Localisation et élimination du thallium	78
CONCLUSIONS	87
BIBLIOGRAPHIE	91



MP. BOSC FRÈRES & RIOU
42, QUAI GAILLETON ;
LYON o o o s



